

DER EINFLUSS VON BISACODYL
AUF DIE WASSER- UND ELEKTROLYTFLUXE
IM DÜNN- UND DICKDARM DER RATTE

KARL JOSEF GOERG

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554415_0065

Aus der 1. Medizinischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

DER EINFLUSS VON BISACODYL
AUF DIE WASSER- UND ELEKTROLYTFLUXE
IM DÜNN- UND DICKDARM DER RATTE

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
KARL JOSEF GOERG
aus Neumagen/Mosel

MAINZ 1975

Fachbereichsdekan:

Professor Dr. E. Straub

Referent:

Professor Dr. K. Ewe

Korreferent:

Professor Dr. J. Weis

Tag der mündlichen Prüfung:

18.11.1975

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLCHEN 1 · RUF 0 61 32 / 57 11



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	
1. ENTWICKLUNG DER SUBSTANZ	1
2. RESORPTION UND ELIMINATION	2
3. KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN	3
4. FRAGESTELLUNG	3
MATERIAL UND METHODE	
I. VERSUCHSBESCHREIBUNG	4
1. Perfusion	4
2a. Kanülierung einer Dünndarmschlinge	4
2b. Drainage des Dickdarms	5
3. Injektion von 22-Na	5
II. VERSUCHSLÖSUNGEN	7
1. Zur Untersuchung der Netto-Wasser- und Elektrolytfluxe	
a. Standardlösung	7
b. Testlösung	7
2. Zur Untersuchung der Wasser- und Elektrolytbewegungen vom Blut zum Lumen unter isotoner Mannitlösung	8
3. Zur Untersuchung der unidirectional Na-Fluxe bei Exsorption und Insorption mit 22-Na	8
III. MESSUNG	9

	Seite
IV. BERECHNUNG	10
1. Abkürzungen	10
2. Berechnung der Netto-Wasser- und Elektrolytfluxe	10
3. Berechnung der unidirectionalen Fluxe	11
ERGEBNISSE	
I. NETTOFLUXE	14
1a. Dünndarmperfusion mit Standardlösung	14
1b. Dünndarmperfusion mit Standardlösung und Bisacodyl	14
2a. Dickdarmperfusion mit Standardlösung	25
2b. Dickdarmperfusion mit Standardlösung und Bisacodyl	26
II. PERFUSION MIT ISOTONER MANNITLÖSUNG UND BISACODYL	35
1. Dünndarmperfusion	35
2. Dickdarmperfusion	35
III. UNIDIRECTIONALER NATRIUM-FLUX VOM BLUT INS DARMLUMEN	46
1. Dünndarmperfusion	
a. mit Standardlösung	46
b. mit Standardlösung und Bisacodyl	46
2. Dickdarmperfusion	
a. mit Standardlösung	51
b. mit Standardlösung und Bisacodyl	51
IV. UNIDIRECTIONALER NATRIUM-FLUX VOM DARMLUMEN INS BLUT	56
1. Dünndarmperfusion	
a. mit 22-Na-markierter Standardlösung	56
b. mit 22-Na-markierter Standardlösung und Bisacodyl	56

2. Dickdarmperfusion

- a. mit ^{22}Na -markierter Standardlösung 59
- b. mit ^{22}Na -markierter Standardlösung und Bisacodyl 59

V. HISTOLOGISCHE BEURTEILUNG VON DÜNN- UND DICKDARM
NACH PERFUSION

62

DISKUSSION

- I. Flüssigkeits- und Elektrolytströme durch die Mucosa in Dünn- und Dickdarm bei Perfusion von isotoner Krebs-Ringer-Bicarbonat-Lösung und bei Perfusion von isotoner Mannit-Lösung 63
- II. Flüssigkeits- und Elektrolytströme durch die Mucosa in Dünn- und Dickdarm bei Perfusion von isotoner Krebs-Ringer-Bicarbonat-Lösung und isotoner Mannit-Lösung unter dem Einfluß von Bisacodyl 66
- III. Andere Substanzen, die die Wasser- und Elektrolytfluxe in der Darmmucosa beeinflussen 69

ZUSAMMENFASSUNG

70

ANHANG

- I. ABLEITUNG DER FORMEL ZUR BERECHNUNG DER EXSORPTION 74
- II. ABLEITUNG DER FORMEL ZUR BERECHNUNG DER INSORPTION 75

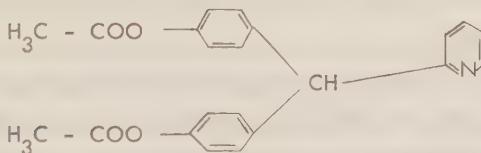
LITERATURVERZEICHNIS

77

EINLEITUNG

1. ENTWICKLUNG DER SUBSTANZ

1953 untersuchte L. Schmidt 15 Substanzen einer neuen Gruppe von Verbindungen mit laxierender Wirkung, die zu den 4,4-Dioxy-diphenyl-pyridyl-methanen gehören. Als am stärksten wirksam erwies sich die Substanz 4,4-Dioxy-diphenyl-pyridyl-methan. Für die Beziehung zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung zeigte sich die Stellung des N-Atoms im Pyridinring verantwortlich. Die stärkere Wirksamkeit des 4,4-Dioxy-diphenyl-pyridyl-2-methan erklärte Schmidt aus der α -Stellung des Stickstoffes im Pyridinring. Denn die Verlagerung des N-Atoms in β -Stellung führte zu einer Wirksamkeitsverminderung, während das Stickstoffatom in γ -Stellung die Verbindung sogar wirkungslos machte. Gleich starke Wirkung wie das 4,4-Dioxy-diphenyl-pyridyl-2-methan zeigte seine acetylierte Form, das 4,4-Diacetoxy-diphenyl-pyridyl-2-methan. Die Acetylierung wurde vorgenommen wegen der erfahrungsgemäßen besseren Verträglichkeit dieser Verbindungen.



An Hand seiner pharmakologischen Untersuchungen des Diacetoxy-diphenyl-pyridyl-2-methan, dessen Trivialname Bisacodyl ist, schloß L. Schmidt, daß der Hauptangriffspunkt dieses Abführmittels in der überaus deutlichen Anregung der Preistaltik des Dickdarms liegt, während die Peristaltik des Dünndarms nur in sehr geringem Maße angeregt wird. Aus der Wirkungslosigkeit des Laxans bei unterbundenem Dünndarm folgerte er, daß das Bisacodyl durch direkten Kontakt mit der Darmschleimhaut wirkt. Nach Göing und Schumann werden Nervenendigungen in der Mucosa erregt.

Die toxikologische Prüfung ergab, daß das Bisacodyl praktisch ungiftig ist und die außerordentlich hohe therapeutische Breite von 1:200 besitzt (Schmidt 1953, Scott 1956).

Nach Pala (1966) nahmen nach 10 mg/kg bei männlichen und weiblichen Ratten der Gewichtsanstieg und die Futteraufnahme signifikant ab. Aber das Gewicht der Hauptorgane, Hämoglobin, Serumproteine, GOT, GPT und die Nierenfunktion wurden nicht verändert.

2. RESORPTION UND ELIMINATION

Aus den Ergebnissen seiner Untersuchungen, daß Bisacodyl nicht wirksam ist, wenn man den Dünndarm unterbindet, schloß L. Schmidt (1953 u. 1955), daß die Substanz nicht resorbierbar ist und nur auf dem Darmweg den Wirkungsort, die Dickdarmschleimhaut, erreicht.

1962 konnte aber Ferlemann nachweisen, daß das Bisacodyl im Darm fermentativ entacetyliert wird und in dieser Form resorbierbar von Dün- und Dickdarm und wirksam wird.

Nach der Resorption wird das Desacetyl-bisacodyl nun in der Darmwand und Leber mit Glucuronsäure zu einem Monoglucuronid konjugiert (Vogt 1965). Dieses Desacetyl-bisacodyl-monoglucuronid wird vorwiegend mit der Galle wieder in den Darm reseziert.

Im Dünndarm wird die glukuronisierte Substanz nicht resorbiert, erst nach Übertreten in den Dickdarm. Da nach der Lipoidtheorie der Resorption (Schanker 1962) kein prinzipieller Unterschied im Resorptionsverhalten der einzelnen Darmabschnitte besteht, und Glucuronide als hydrophile, nicht lipoidlösliche Verbindungen enteral nicht leicht resorbierbar sein dürfen, vermutete Vogt, daß das Glucuronid im Dickdarm gespalten wird. In der Tat konnte er im Dickdarm eine Glucuronidase nachweisen (Vogt 1965), die das Glucuronid spaltete, nicht aber im Dünndarm.

Die im Kot ausgeschiedenen Mengen von freiem Desacetyl-bisacodyl, etwa 20-30 % der verabreichten Dosis (Ferlemann und Vogt 1962), entsprechen in etwa der Menge Glucuronid, die in der Galle nachgewiesen wurde, womit sich auch erklärt, daß Ferlemann fast nichts vom Glucuronid im Kot nachweisen konnte. Demnach wird also das Glucuronid im Dickdarm durch eine Glucuronidase ziemlich vollständig gespalten. Davon wird ein größerer Teil im Kot ausgeschieden, ein kleinerer Teil kann wieder rückresorbiert werden und in einem colohepatischen Kreislauf zirkulieren. Im Harn sind in 24 Stunden nur 48 % der Substanz nachweisbar. Über den Verbleib von etwa der Hälfte der verabreichten Substanzen kann nichts ausgesagt werden, da, wie man annimmt, sie sich durch Stoffwechselvorgänge, die sich entweder in der Darmwand abspielen oder bakteriell bedingt sind, metabolisiert werden und sich dem Nachweis entziehen.

3. KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN

Bei prä- und postoperativen Patienten, bei Patienten, die zur Röntgenographie oder Rektoskopie vorbereitet werden mußten, bei Patienten mit chronischer Obstipation, bei geriatrischen Patienten, bei Poliomyelitispatienten und Querschnittsgelähmten, sowie bei Patienten mit Anus praeter naturalis wurde das Bisacodyl (oral und rektal) untersucht (Bartsch 1953, Berk 1969, Clark 1957, Church 1959, Dieckie 1970, Dreilling 1969, Evans 1964, Förtsch 1951, Frankl 1953, Kaye 1964, Keogh und Frazer 1958, Kolshorn 1954, Levine und Rinzler 1960, Mandel 1960, Pincock 1960, Schlegel 1954, Sowerbutts 1960).

Dabei zeigte sich das Bisacodyl auch noch nach 3-4 monatiger Anwendung als sicher wirksam. Nebenwirkungen, wie z.B. kolikartige Leibschmerzen, kamen äußerst selten vor. Der Stuhlgang war zwar breiig, aber noch geformt. Flüssiger Stuhl wurde auch äußerst selten beobachtet.

Heute ist Bisacodyl eines der beliebtesten Laxantien in Klinik und Praxis.

4. FRAGESTELLUNG

Forth zeigte 1966 an abgebundenen Darmschlingen, daß Bisacodyl die Netto-Absorption von Wasser und Elektrolyten am Dünndarm der Ratte hemmt, und am Dickdarm einen Netto-Einstrom von Wasser und Elektrolyten verursacht. Da, basierend auf den Untersuchungen von Visscher, der Netto-Wasser- und Elektrolyt-Transfer das Ergebnis zweier entgegengesetzt gerichteter unidirektionaler Fluxes in der Darmmukosa ist (einmal vom Lumen ins Blut = Insorption, zum anderen vom Blut ins Darmlumen = Exsorption), kann sowohl eine Zunahme der Exsorption, als auch eine Verminderung der Insorption beide oben genannten Effekte des Bisacodyls verursachen. Es stellte sich nun die Frage, ob Bisacodyl die Insorption hemmt oder eine Steigerung der Exsorption bewirkt. Weiterhin stellte sich die Frage, ob der Effekt des Bisacodyls reversibel ist.

Die Reversibilität kann jedoch nicht mit Hilfe der abgebundenen Schlinge geprüft werden, sondern nur mit der Perfusionsmethode, da ja nach der Testlösung mit Bisacodyl einfache Standardlösung ohne Wirksubstanz den Darm durchströmen muß. Die im Falle der Reversibilität nachlassende Wirkung auf die Wasser- und Elektrolytfluxe kann bei der Perfusionsmethode für die einzelnen folgenden Zeitabschnitte gemessen werden.

MATERIAL UND METHODE

Weibliche Wistaratten mit einem Gewicht von 200-300 g dienten als Versuchstiere (Bisacodyl wirkt nicht bei Mäusen, Pala 1966). Sie wurden bei freiem Zugang zu Wasser 24 Stunden lang nüchtern gesetzt, um den Darm frei von Kot zu bekommen.

1. VERSUCHSBESCHREIBUNG

Für die Resorptionsversuche wurde die Perfusion von einer Dünn- bzw. Dickdarmschlinge *in vivo* angewendet.

1. Perfusion

Mit einer Perfusionspumpe wurden durch einen zuführenden Schlauch 0,17 ml Flüssigkeit pro min. durch den Darm perfundiert. Bei größeren Perfusionsvolumina konnte der Effekt des Bisacodyl auf die Netto-Resorption nicht dargestellt werden, was vielleicht durch eine gesteigerte Insoption bedingt war.

So zeigte z.B. Vogel, daß mit steigendem Perfusionsstrom die Netto-Absorption ansteigt.

Die aus dem Darm strömende Flüssigkeit wurde über einen abführenden Schlauch in getrennten Portionen aufgefangen und nicht von einem Reservoir wieder von neuem zur Rezirkulation verwendet, um wegen der schnellen Resorption von Bisacodyl im Dünndarm eine ausreichende und immer gleichbleibende Substratkonzentration zu gewährleisten.

Die Perfusion erstreckte sich über 260 Minuten = 13 Versuchsperioden à 20 Minuten, wobei nach jeder Periode das Auffangglas ausgewechselt wurde. Bei den Kontrollgruppen wurde Standardlösung während der 13 Versuchsperioden durch die Darmschlinge perfundiert.

Bei den Testgruppen wurde zunächst 4 Perioden lang Standardlösung perfundiert, dann 4 Perioden Testlösung und danach 5 Perioden Standardlösung.

2a. Kanülierung einer Dünndarmschlinge

Unter Äthernarkose wurde nach einem Hautschnitt das Abdomen mit einem Längsschnitt durch die Linea alba eröffnet. Distal des Treitz'schen Bandes wurde das Jejunum mit einer Ligatur verschlossen. Unterhalb der Ligatur wurde der Darm etwas eingeschnitten. Durch die entstandene Öffnung wurde der zuführende Polyäthylenschlauch (Perfusor Infusions-

leitung Braun-Melsungen Kat.Nr. 7; das Luer-Lok-Anschlußstück wurde abgeschnitten) etwa 1 cm vorgeschoben und eingebunden. Dann wurde 20 cm weiter distal die zweite Ligatur gesetzt und oberhalb davon der Dünndarm durch einen abführenden Polyäthylenschlauch kanüliert. Wegen des auftretenden Darmschleims, der einen dünneren Schlauch verstopft hätte, wurde beim abführenden Schlauch ein dickerer Polyäthylenschlauch vorgezogen, mit einem Durchmesser von etwa 3 mm.

Nach der Dünndarmdrainage zweischichtiger Verschluß des Abdomens und langsame vorsichtige Spülung der Darmschlinge mit 20 ml auf Handwärme erwärmte Perfusionslösung. Anschließend wurde die Ratte in einen Stoffwechselkäfig gesetzt, die Darmschlinge perfundiert, wobei die während der ersten 20 Minuten perfundierte Flüssigkeit verworfen wurde, um ein "steady state" zu erreichen. Während des ganzen Versuchs waren die Tiere wach.

2b. Drainage des Dickdarms

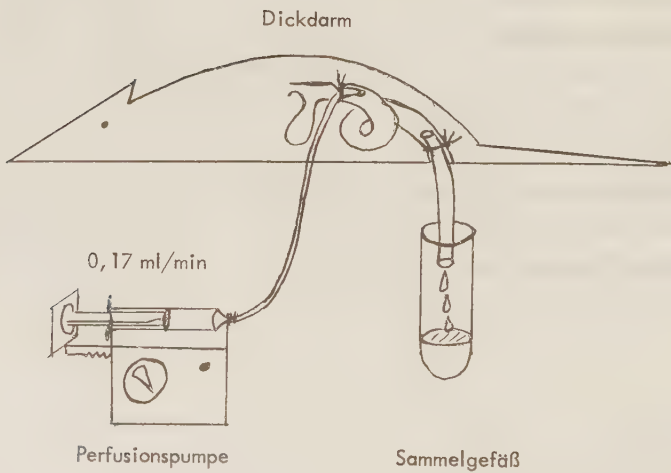
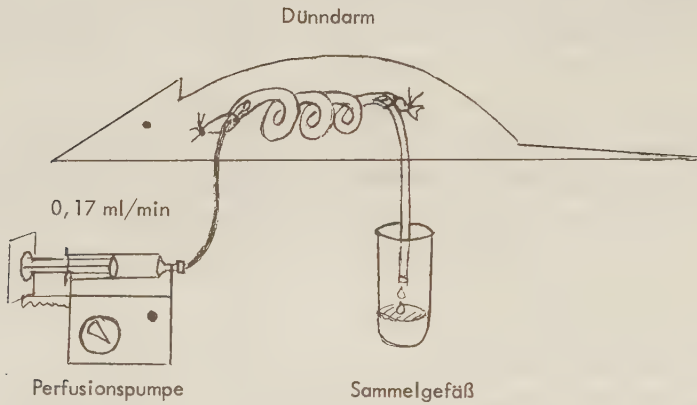
Für die Perfusion von Colonschlingen wurde der zuführende Schlauch am Abgang des Colons vom Coecum eingebunden. Darauf wurde der Dickdarm mit 20 ml Perfusionslösung langsam gespült. Der abführende Schlauch, ein etwa 15 cm langes Schlauchstück eines Infusionsbesteckes, wurde danach von außen durch den Anus ins Rectum vorgeschoben und mittels einer Ligatur festgebunden.

Nach Verschluß des Abdomens wurde die Dickdarmschlinge perfundiert, wobei auch hier die während der ersten 20 Minuten gewonnene Flüssigkeit verworfen wurde.

3. Injektion von ^{22}Na

Bei der Untersuchung des unidirectional Na-Fluxes vom Blut zum Lumen (Exsorption) wurde der Ratte eine Stunde vorher unter Äthernarkose 1 ml markierte isotone NaCl-Lösung (1 $\mu\text{Ci } ^{22}\text{Na}$) in eine Schwanzvene injiziert.

Perfusion des Darmes an der Ratte (nach Ewe 1972)



II. VERSUCHSLÖSUNGEN

1. Zur Untersuchung der Netto-Wasser- und Elektrolytfluxe

a) Standardlösung = Krebs-Ringer-Bicarbonat-Lsg.

	g%	mMol/L	Teile	mMol
NaCl	0,9	154	100	120,3
K Cl	1,15	154	4	4,8
CaCl ₂ ·2H ₂ O	1,62	109	1	
KH ₂ PO ₄	2,11	155	1	1,2
MgSO ₄ ·6H ₂ O	3,82	155	1	1,2
NaHCO ₃	1,30	155	21	25,4

Auf 128 ml dieser Lsg. kamen 0,64 g Glucose = 27,8 mMol.

Als nicht resorbierbarer Marker kam 0,25 mg/100 ml 14-C-markiertes Polyäthylenglykol = PEG (NEC-473 Polyethylene-1,2-C-14-Glycol, New England Nuclear, 575 Albany Street, Boston, Mass.) und 0,5 g/100 ml nicht markiertes Polyäthylenglykol in die Lösung (Polyäthylenglykol, Typ 4000, M = 3000-3700, Serva-Feinbiochemica, Heidelberg).

Dabei war das 14-C konstant an die Polyäthylenglycolmoleküle gebunden. Denn Versuche mit Dialysierschläuchen, die mit radioaktiver 14-C-PEG-Lösung gefüllt waren, zeigten nur einen winzigen Anstieg der Aktivität der Außenlösung. Im Blut von Ratten, die mit PEG-14-C perfundiert worden waren, fand sich kein Anstieg der Radioaktivität, auch nicht bei Ratten, die während 4 Versuchsperioden mit Bisacodyl perfundiert wurden. Nach Wingate (1972) ist das 14-C-PEG als nichtresorbierbarer Indikator für die Netto-Wasserverschiebung die Substanz der Wahl.

b) Testlösung

Standardlösung + 3,614 mg Bisacodyl/100 ml = 0,1 mmol/100 ml, gelöst in 2 ml Äthylalkohol.

Dabei wurde das Bisacodyl als nicht wasserlösliche Substanz in Alkohol gelöst, der Testlösung zugegeben, und zwar wurden 3,614 mg Bisacodyl in 2 ml Alkohol gelöst und ad

100,0 mit Krebs-Ringer-Bicarbonat aufgefüllt. Auch die Kontrolllösung enthielt 2 ml Alkohol auf 100 ml Krebs-Ringer-Bicarbonat-Lösung. Äthylalkohol zeigt keinen Einfluß auf den Na-Transport des Darmes, wie Phillips 1965 an Dünndarmschlingen von Kaninchen nachweisen konnte.

2. Zur Untersuchung der Wasser- und Elektrolytbewegungen vom Blut zum Lumen unter isotoner Mannitlösung

Testlösung:

isotone Mannitlsg. (280 mosmol/L)

+ PEG 0,5 g/100 ml

+ PEG-14-C 0,25 mg/100 ml

+ 3,614 mg/100 ml bisacodyl gelöst in 2 ml Äthylalkohol.

3. Zur Untersuchung der unidirectional Na-Fluxes bei Exsorption und Insorption mit ^{22}Na

a) Exsorption (iv. Applikation von ^{22}Na)

Perfusionslösung:

Standardlsg. siehe 1. a)

Testlösung siehe 1. b)

b) Insorption

Perfusionslösung:

siehe Standardlsg. 1. a) markiert mit 0,3 $\mu\text{Ci}/100\text{ ml } ^{22}\text{Na}$

siehe Testlösung 1. b) markiert mit 0,3 $\mu\text{Ci}/^{22}\text{Na}/100\text{ ml}$

III. MESSUNG

Natrium und Kalium wurden im digitalen Flammenphotometer Corning-EEL Modell 450, IMA Gießen, gemessen.

Bei der Messung der ^{22}Na -Aktivität durch ein Bohrlochkristall wurde ein Picker Spectroscaler III a Probewechsler eingesetzt. Die Messung erfolgte in einem Energiebereich von 1,21 MeV. Dabei konnte keine Interferenz mit der β -Aktivität des ^{14}C -PEG festgestellt werden.

Die β -Aktivität des ^{14}C -PEG wurde mittels der Szintillatorflüssigkeit Instagel Packard durch einen Liquid Scintillation Spectrometer Packard Tri-Carb, Modell 2450 gemessen. Da bei dieser Messung wegen der gleichzeitigen Anwesenheit des γ -Strahlers ^{22}Na die γ -Strahlung in die β -Zählung hineinstrahlte, wurde an Hand einer Verdünnungsreihe einer ^{22}Na -Lösung ($1\ \mu\text{Ci}$ in 1 ml ad 10,0) durch eine gleichzeitige Messung im Picker Spectroscaler und im Packard eine Verdünnungskurve gezeichnet, an Hand derer man durch die vorhergehende Bestimmung der γ -Aktivität der Probe die Zahl der störenden Interferenzimpulse in der β -Zählung ablesen und dann von den Impulsen der β -Zählung der Probe subtrahieren konnte, wodurch die Impulszahl der β -Aktivität des ^{14}C -PEG erhalten wurde.

Bei diesem Vorgehen wurde zwar die β -Aktivität des ^{14}C -PEG auf einem Umweg bestimmt, die Ergebnisse des Netto- H_2O -Fluxes entsprachen aber denjenigen einer Vorversuchsreihe über die Netto-Wasser-Resorption, in der die Versuchslösung keinen γ -Strahler enthielt, sondern nur den β -Strahler ^{14}C -PEG.

IV. BERECHNUNG

1. In den Formeln benutzte Abkürzungen

Ausgangsgrößen am Versuchsanfang:

F	=	Perfusionsstrom ml/min
CoPEG	=	Konzentration der Standardlösung an ^{14}C -PEG Imp/min
CoNA	=	" " " " Natrium (mval/L)
CoK	=	" " " " Kalium (mval/L)
CoNAR	=	" " " " ^{22}Na Natrium (Imp/min)
CPNAR	=	Plasmakonzentration an ^{22}Na (Imp/min)

Meßgrößen am Ende jeder Versuchsperiode:

$C_1\text{PEG}$	=	Konzentration der Testlösung an ^{14}C -PEG Imp/min
$C_1\text{NA}$	=	" " " " Natrium mval/L
$C_1\text{K}$	=	" " " " Kalium mval/L
$C_1\text{NAR}$	=	" " " " ^{22}Na mval/L
$Q\text{PEG}$	=	$\frac{\text{CoPEG}}{C_1\text{PEG}}$ = Quotient aus Anfangs- und Endkonzentration des ^{14}PEG
$Q\text{Na}$	=	$\frac{C_1\text{Na}}{\text{CoNa}}$

Zu errechnende Größen:

$R_{\text{H}_2\text{O}}$	=	Netto-Wasserresorption/min ml/min
$R\text{Na}$	=	Netto-Natriumresorption/min $\mu\text{val/min}$
$R\text{K}$	=	Netto-Kaliumresorption/min $\mu\text{val/min}$
I	=	Insorptionsflux an Natrium $\mu\text{val/min}$
E	=	Exsorptionsflux an Natrium $\mu\text{val/min}$

2. Berechnung der Netto-Wasser- und Elektrolytfluxe

Die Netto-Wasser- und Elektrolytfluxe wurden nach Standardformeln ausgerechnet.

a) Da das PEG im Darm praktisch nicht resorbiert wird (Wingate 1962), besteht eine proportionale Beziehung zwischen Flüssigkeitsresorption und Änderung der Konzentration des PEG, so daß

$$R_{\text{H}_2\text{O}} = F \left(1 - \frac{\text{CoPEG}}{C_1\text{PEG}} \right) \quad (2.1)$$

b) Die Nettoelektrolytbewegung errechnet man aus der Differenz der angegebenen Elektrolytmenge in der Standardlösung zu der Elektrolytmenge in der gesammelten perfundierten Lösung. Durch Umformung entsteht folgende Gleichung für die Natriumresorption

$$R_{Na} = F \left(Co_{Na} - C_1 Na \frac{Co_{PEG}}{C_1 PEG} \right) \quad (2.2)$$

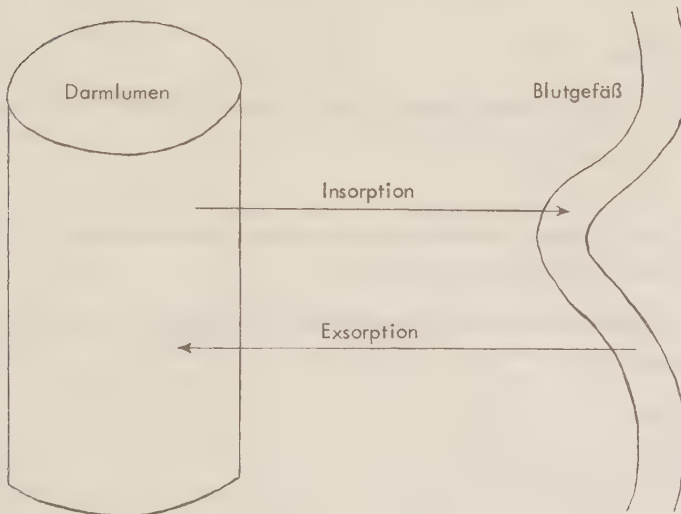
bzw. für die Kaliumresorption

$$R_K = F \left(Co_K - C_1 K \frac{Co_{PEG}}{C_1 PEG} \right) \quad (2.3)$$

Erfolgt keine Resorption, sondern ein Netto-Flux in das Darmlumen, wird R negativ.

3. Berechnung der unidirectional Fluxe

Die Netto-Flüssigkeits- und Elektrolytbewegung ist das Ergebnis zweier entgegengesetzt gerichteter Fluxe in das Darmmucosa, der Insorption, das ist der unidirectionale Flux vom Darmlumen ins Blut, und der Exsorption, dem unidirectionalen Flux vom Blut ins Darmlumen.



a) Berechnung der Exsorption

Bei den Exsorptionsversuchen wurden radioaktive Na-Ionen ins Blut gespritzt. Siehe I.1. Wird nun eine Darmschlinge mit Perfusionslösung perfundiert, so strömen, bedingt durch die Exsorption (E) radioaktive Na-Ionen in die Lösung ein, d.h. die Lösung wird radioaktiv. Dabei nimmt die Menge der radioaktiven Na-Ionen in der Lösung vom Schlingenanfang bis Schlingenende zu. Dieser Anstieg der radioaktiven Na-Konzentration in der Schlinge ist allerdings nicht linear, da ja gleichzeitig auch eine mit dem Konzentrationsanstieg wachsende Insorption von radioaktiven Na-Ionen erfolgt. So ist der Anteil an insorbierten radioaktiven Na-Ionen am Schlingenanfang klein und wird entsprechend der Zunahme der radioaktiven Na^+ -Ionen bis zum Schlingenende immer größer.

Für einen linearen Anstieg wäre eine konstante Insorption Voraussetzung. Ist der Rückstrom von aktivem Natrium relativ zum Zufluß gering, kann die Abweichung vom linearen Anstieg vernachlässigt werden. Der Verlust durch Insorption errechnet sich aus dem Mittelwert der spezifischen Aktivität, der bei linearem Anstieg durch die Hälfte der Endaktivität gegeben ist.

Diese Näherung benutzt Visscher (1944):

$$\text{Na}_{\text{into}} (\text{uncorr.}) = \frac{([\text{Na}^+]_g)_t \cdot V_t - ([\text{Na}^+]_g)_o \cdot V_o}{t} \quad (3.1)$$

$$\text{Na}_{\text{into}} = \text{Na}_{\text{into}} (\text{uncorr.}) + X \quad (3.2)$$

$$X = \frac{[\text{Na}_{\text{net}} + \text{Na}_{\text{into}} (\text{uncorr.})] \cdot \overline{\text{SSA}}_g}{1 - \overline{\text{SSA}}_g} \quad (3.3)$$

Durch die Formel errechnet sich aber ein zu geringer Wert für die Exsorption, da die Korrektur aus der Insorption unterschätzt wird.

Da aber z.B. am Dickdarm die Insorption die Exsorption überwiegt, wurde die genaue Formel verwendet:

$$E = \frac{\log \left(1 - \frac{a_1}{a} \right)}{\log Q_{\text{Na}/Q_{\text{PEG}}}} \cdot R \quad (3.4)$$

die aus der Bilanzgleichung für den Anstieg der Konzentration folgt (Ableitung der Formel siehe ANHANG).

Zum Vergleich wurde aber auch die "Visscher-Formel" benutzt. Dabei ergaben sich Abweichungen von weniger als 5 %. Da jedoch die Formel (3.4) eher den Modellvorstellungen entspricht, wurden die aus ihr resultierenden Werte benutzt.

b) Berechnung der Insorption

Für die Berechnung der Insorption ergibt sich aus der Bilanzgleichung für die Masse an radioaktiven Natrium im Darm für eine Flüssigkeitsmenge, die den Darm durchwandert, folgende Formel:

$$I = \frac{\ln \frac{a_1}{a_o} \cdot \frac{Q_{Na}}{Q_{PEG}}}{\ln \frac{Q_{Na}}{Q_{PEG}}} \cdot R \quad (\text{Ableitung der Formel siehe ANHANG})$$

Auch bei der Insorption ist die Formel von Visscher eine Näherung.

$$Na_{out} = \frac{([Na^+g]_o \cdot V_o - [Na^+g]_t \cdot V_t) \cdot (\overline{SSA}_g)_o}{\overline{SSA}_g \cdot t}$$

Jedoch auch hier liegen die Abweichungen bei weniger als 5 %.

ERGEBNISSE

I. NETTOFLUXE

1a) Dünndarmperfusion mit Standardlösung (Kontrollgruppe)

An den Zeichnungen Nr. 1-3 erkennt man, daß die Netto-Fluxe der Dünndarmkontrollgruppe sich während der ganzen Perfusionsdauer über 260 Min. auf etwa dem gleichen Niveau halten. Das gilt für den Netto-Wasser-, Natrium- und für den Netto-Kalium-Flux. Lediglich die Netto-Fluxe der Ratte Nr. 5 sinken während des Versuchs deutlich ab. Ansonsten liegt der Mittelwert des Nettoeinstroms für Wasser während der Perfusion etwa bei 0,035 ml/min, für Natrium bei 5,0 μ val/min und für Kalium zwischen 0,2 und 1,5 μ val/min. (Zeichn. 4, Tab. 3).

1b) Dünndarmperfusion mit Standardlösung + Bisacodyl (3,614 mg/ml) (Testgruppe)

Bei der Testgruppe (siehe Zeichn. 5, 6, 7) wurden zunächst 4 Perioden lang der Dünndarm mit Standardlösung perfundiert. Zwar treten in diesem Perfusionsabschnitt stärkere Schwankungen auf als in der Kontrollgruppe, doch liegt der niedrigste Wert der Netto-Resorption bei 0,02 ml H₂O/min, bzw. 2,0 μ val Na/min, bzw. 0,1 μ val K/min. In den Mittelwerten der Nettofluxe auf Tabelle 4 und Zeichnung 8 ist von der ersten bis zur vierten Perfusionsperiode die Netto-Wasser-Resorption auf gleichem Niveau geblieben. Ab der 5. Perfusionsperiode wird der Darm mit Bisacodyl (3,614 mg/100 ml) perfundiert. Während dieses Perfusionsabschnittes sinkt bei sämtlichen Testratten die Resorption ab, so daß der Mittelwert der Netto-Wasser-Resorption am Ende des Bisacodylperfu-sionsabschnittes bei 0,014 ml/min $\pm$ 0,0049 SEM liegt und eine Periode weiter noch auf 0,009 ml/min $\pm$ 0,0057 SEM sinkt. Das entspricht einer Abnahme der Netto-Wasser-Resorption von über 75 % (Zeichn. 8). Nach Wiedereinsetzen der Perfusion mit Standardlösung ohne Bisacodyl bleibt die Netto-Wasser-Resorption bei den Ratten Nr. 2, 3, 4 und 5 für etwa 2-3 Perioden auf etwa dem gleichen Niveau stehen, steigt dann aber wieder an und erreicht bei den Ratten Nr. 2, 4 und 5 wieder den Ausgangswert, während Ratte Nr. 3 unterhalb des Ausgangswertes bleibt. Der Netto-Wasser-Flux der Ratte Nr. 1 wird sogar negativ, d.h. es strömt Wasser in den Darm ein. Die Mittelwerte der Netto-Wasser-Resorption steigen ab der 11. Periode wieder an, erreichen aber mit 0,02 ml/min nicht

mehr den Ausgangswert von etwa 0,04 ml/min (Zeichn. 8, Tab.4). Die Kurven der Na-Resorption verlaufen praktisch parallel der Wasserresorptionskurven. Der Mittelwert der Netto-Natrium-Resorption liegt nach der 4. Perfusionsperiode bei $5,22 \mu\text{val/min} \pm 1,11 \text{ SEM}$ (Zeichn. 8, Tab.4).

Während der 4 Bisacodylperfusionsperioden sinkt der Netto-Natrium-Flux bei allen Ratten der Testgruppe ab, so daß der Mittelwert der Na-Resorption am Ende des Bisacodylabschnittes nur noch $1,7 \mu\text{val/min} \pm 0,8 \text{ SEM}$ und nach weiteren 20 Minuten $1,03 \mu\text{val/min}$ beträgt, d.h. die Na-Resorption hat um etwa 80 % abgenommen. Die Na-Resorption ist aber nach wie vor isoton, wobei die Na-Konzentration sich nicht ändert.

Das entspricht auch der Abnahme der Wasser-Resorption um 75 %.

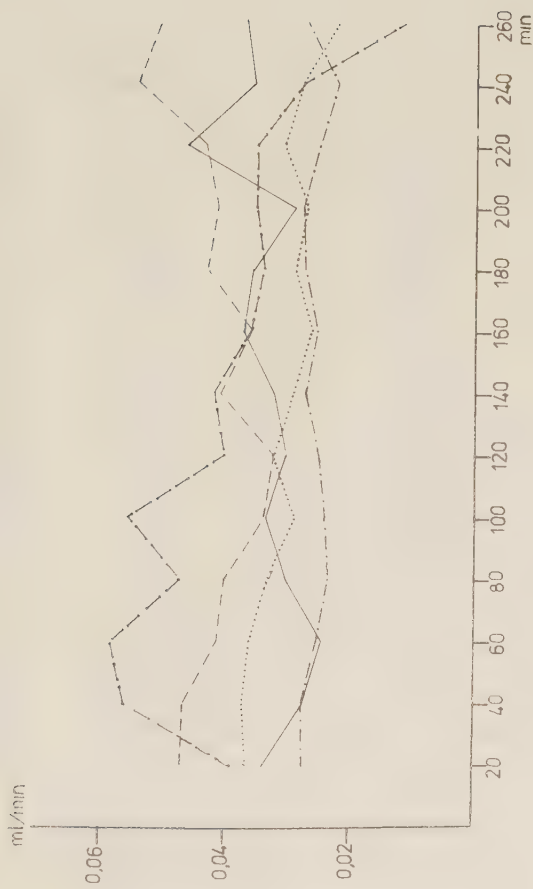
Während nach Beendigung der Bisacodylperfusion die Resorptionskurven bei den Ratten Nr. 2, 4 und 5 wieder deutlich ansteigen und bei Ratte Nr. 3 auf gleichem Niveau bleiben, wird wie beim Netto- H_2O -Flux die Na-Resorptionskurve der Ratte Nr. 1 negativ. Die Endwerte der Na-Resorption bei Versuchsende liegen für die Ratten Nr. 2, 4 und 5 praktisch auf dem gleichen Niveau von $4,0 \mu\text{val/min}$. Der Mittelwert des Netto-Na-Fluxes beträgt bei Versuchsende $3 \mu\text{val/min} \pm 0,834 \text{ SEM}$.

Während bei der Kontrollgruppe die Netto-Na-Resorption nach 260-minütiger Perfusion um 10 % verringert war, liegt sie in der Bisacodylgruppe um 25 unter dem 20-Minuten-Wert, bedingt durch das Ausbleiben des Resorptionswiederanstiegs bei Ratte Nr. 1 und 3 (Zeichn. 8, Tab.4).

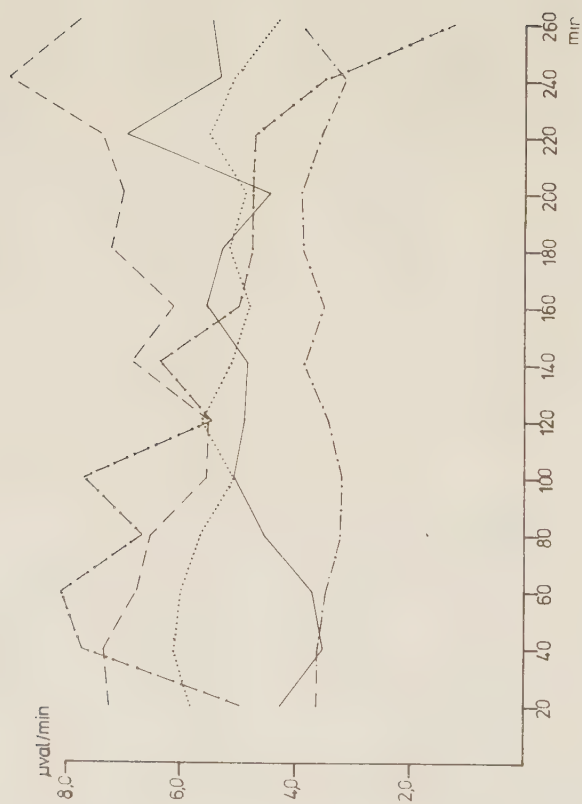
Die Kurvenverläufe des Netto-Kalium-Fluxes (Zeichn. 7) gleichen ebenso wie die Natriumkurven den Kurvenverläufen der Wasser-Resorption. Während der Perfusion mit Standardlösung bleibt die Kaliumresorption etwa konstant. Der Mittelwert nach der 4. Perfusionsperiode beträgt $0,18 \mu\text{val/min} \pm 0,039 \text{ SEM}$ (Zeichn. 8). Während der Perfusion mit Bisacodyl sinkt die Netto-Kalium-Resorption bei Ratte Nr. 1, 2, 3 und 4 ab. Lediglich die Ratte Nr. 5 zeigt keine Reaktion. So liegt der Mittelwert der Kaliumresorption nach der 8. Versuchsperiode bei $0,08 \mu\text{val/min} \pm 0,029 \text{ SEM}$, das entspricht einer Verminderung um 54 %.

Nach Absetzen der Bisacodylperfusion zeigen die Ratten Nr. 2 und 4 einen leichten Anstieg der Netto-Kalium-Resorption, Ratte Nr. 3 ein weiteres Absinken und Ratte Nr. 1 eine negative Resorptionskurve. So liegt der Mittelwert des Netto-Kalium-Fluxes am Ende des Versuchs bei $0,11 \mu\text{val/min} \pm 0,030 \text{ SEM}$ (Zeichn. 8, Tab.4), d.h. die Kaliumresorptionskurve bleibt wie bei Natriumresorption um 25 % unter dem 20-Minuten-Wert.

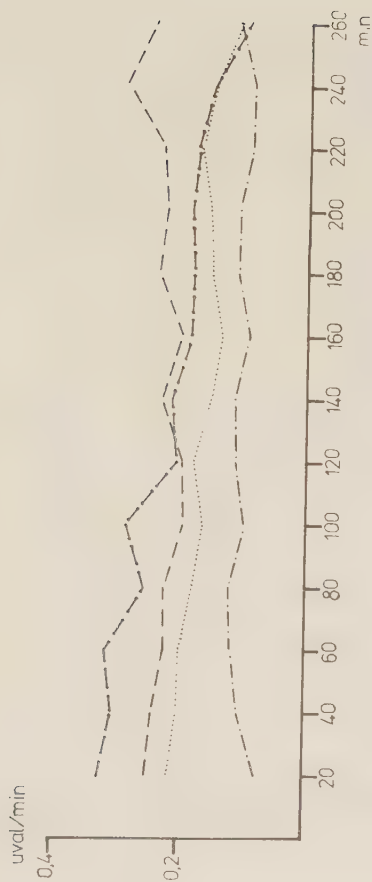
Insgesamt zeigen die Netto-Wasser-Natrium- und Kaliumfluxe einen Wiederanstieg nach Absetzen der Bisacodylperfusion.



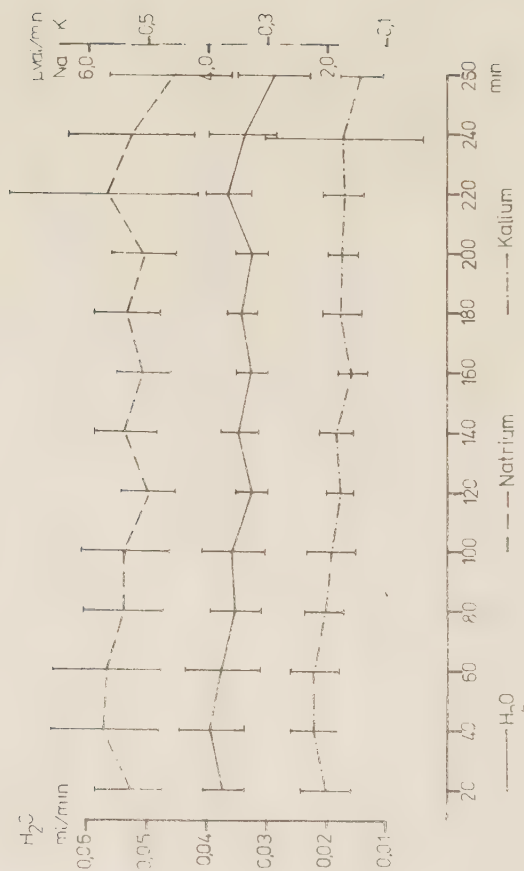
Zeichnung Nr. 1 Netto-Wasser-Flux im Dünndarm - Kontrollgruppe



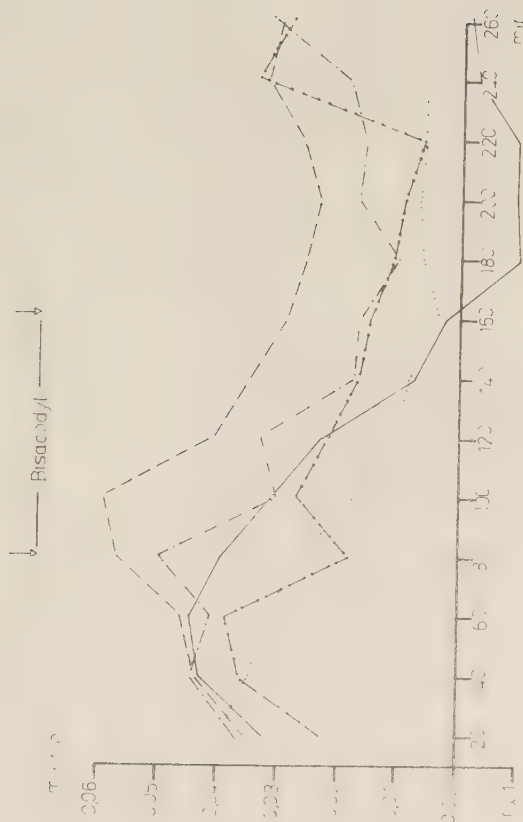
Zeichnung Nr. 2 Netto-Natrium-Flux im Dünndarm - Kontrollgruppe



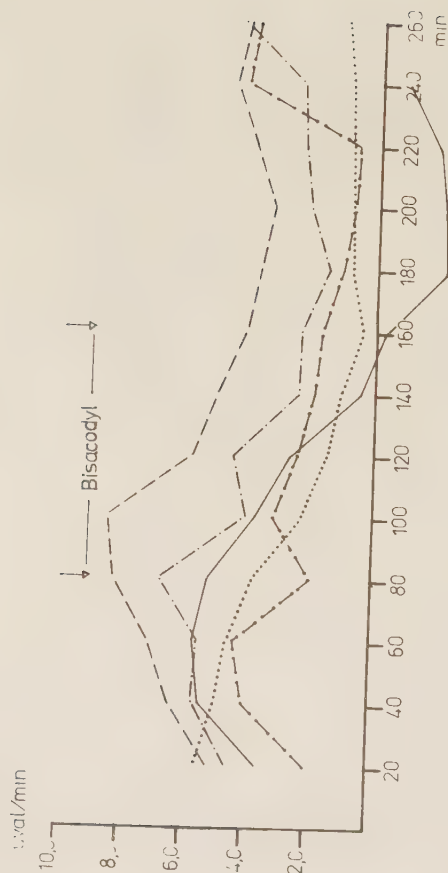
Zeichnung Nr. 3 Netto-Kalium-Flux im Dünndarm - Kontrollgruppe



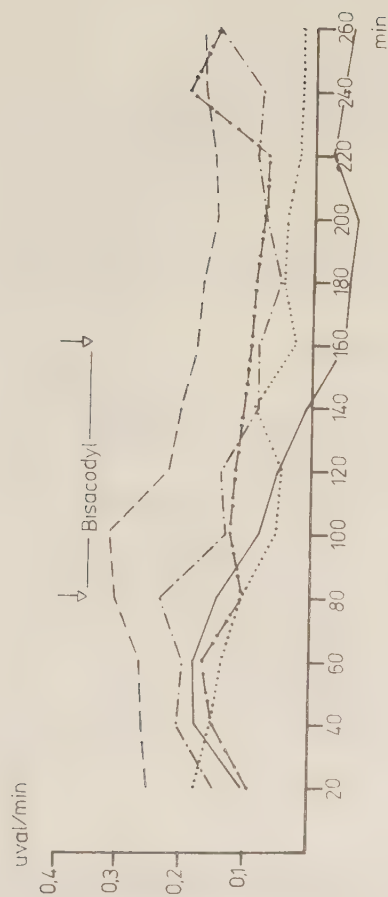
Zeichnung Nr. 4 Mittelwerte mit SEM der Netto-Wasser-, Natrium- und Kalium-Fluxe im Dünndarm bei Perfusion von isotoner Krebs-Ringer-Bicarbonat-Lösung.



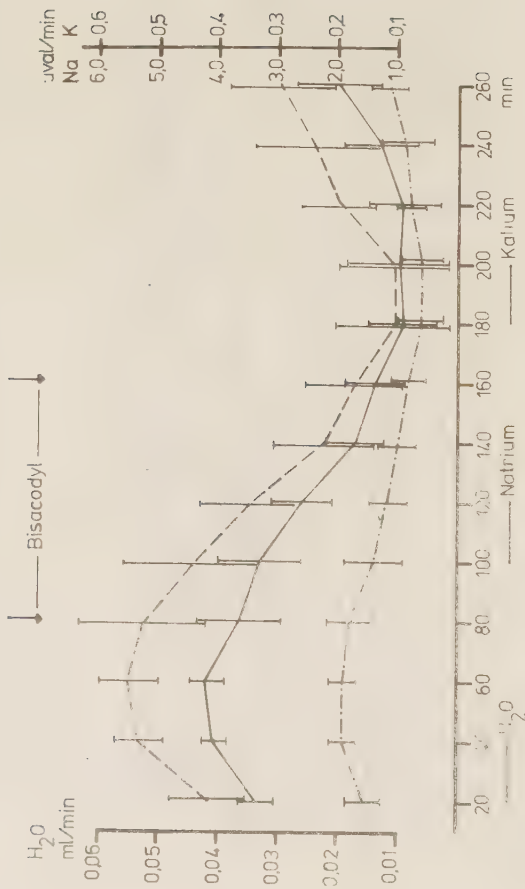
Zeichnung Nr. 5 Netto-Wasser-Flux im Dünndarm unter der Einwirkung von Bisacodyl



Zeichnung Nr. 6 Netto-Natrium-Flux im Dünndarm unter dem Einfluß von Bisacodyl



Zeichnung Nr. 7 Netto-Kalium-Flux im Dünndarm unter dem Einfluß von Bisacodyl



Zeichnung Nr. 8 Mittelwerte mit SEM des Netto-Wasser-, Natrium- und Kalium-Fluxes im Dünndarm unter dem Einfluß von Bisacodyl

2a) Dickdarmperfusion mit Standardlösung (Kontrollgruppe)

Während der 260-minütigen Perfusion mit Krebs-Ringer-Bicarbonat-Lösung liegen die Netto-Wasser-, Natrium- und Kalium-Fluxe im großen und ganzen auf gleichbleibendem Niveau. Die Wasserresorption steigt von Versuchsanfang von $0,0097 \text{ ml/min} \pm 0,0036 \text{ SEM}$ bis Versuchsende auf $0,0145 \text{ ml/min} \pm 0,0029 \text{ SEM}$ an (Zeichn. 9 und 12). Auch die Natriumresorption zeigt während des Versuchs bei den einzelnen Versuchstieren einen Anstieg (Zeichn. 10). Die Mittelwerte der Natriumresorption steigen von Versuchsanfang von $4,38 \mu\text{val/min} \pm 1,02 \text{ SEM}$ während des Perfusionsverlaufs auf $5,8 \mu\text{val/min} \pm 0,734 \text{ SEM}$ (Zeichn. 12). Im Dickdarm kommt es also nicht wie im Dünndarm während der Perfusion mit Standardlösung zu einem Abfall der Netto-Wasser- und Natrium-Resorption, sondern zu einer Steigerung.

Das Resorptionsverhalten während des ganzen Versuchs entspricht einer hypertonen Resorption, d.h. es wird anteilmäßig mehr Natrium als Wasser resorbiert. Pro ml Resorbat werden etwa $400 \mu\text{val}$ Natrium resorbiert.

Das entspricht den Forth'schen Versuchen 1966, bei denen in abgebundenen Dickdarmschlingen eine hypotone Lösung entstand.

Kalium wird bei Standardperfusion im Dickdarm im Gegensatz zum Dünndarm nicht resorbiert, sondern sezerniert (Zeichn. 11). Auch die Kaliumsekretion bleibt während des ganzen Versuchs auf etwa dem gleichen Niveau. Lediglich die Ratte Nr. 1 zeigt stärkere Schwankungen. Ratte Nr. 4 hat einen positiven ersten Wert, d.h. sie resorbiert Kalium bei Versuchsanfang. Der Mittelwert für den 20 Minutenwert liegt deshalb für den Netto-Kalium-Strom in das Dickdarmlumen bei $0,194 \mu\text{val/min} \pm 0,066 \text{ SEM}$, während der Endwert nach 260 Minuten bei $0,33 \mu\text{val/min}$ liegt. Die Kaliumsekretion steigt also bei den Mittelwerten während des Versuchsverlaufs an (Zeichn. 12), wobei der erste Wert wegen Ratte Nr. 4 zu niedrig liegt.

2b) Dickdarmperfusion mit Standardlösung + Bisacodyl (3,614 mg/100ml) (Testgruppe)

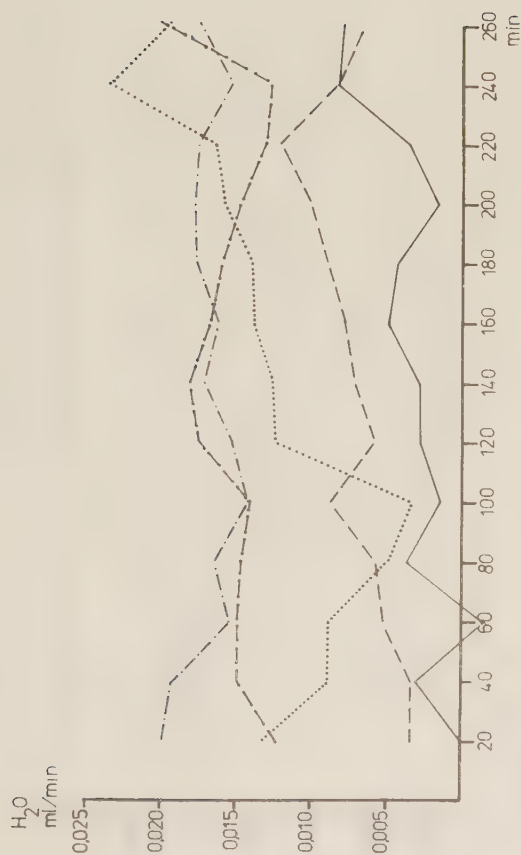
Bei der Testgruppe wurden zunächst die Dickdärme 4 Perioden lang mit der Standardlösung perfundiert, darauf 4 Perioden mit der Testlösung. Danach wurden wieder die Dickdärme 5 Perioden lang mit Standardlösung perfundiert. Auf Zeichnung 13 sehen wir, daß sich die Netto-Wasser-Resorption während der ersten 4 Versuchsperioden auf etwa dem gleichen Niveau hält. Während der Bisacodylperfusion kommt es dann aber zu einer Umkehr-

rung der Nettofluxe, so daß jetzt Flüssigkeit in das Dickdarmlumen hineinströmt.

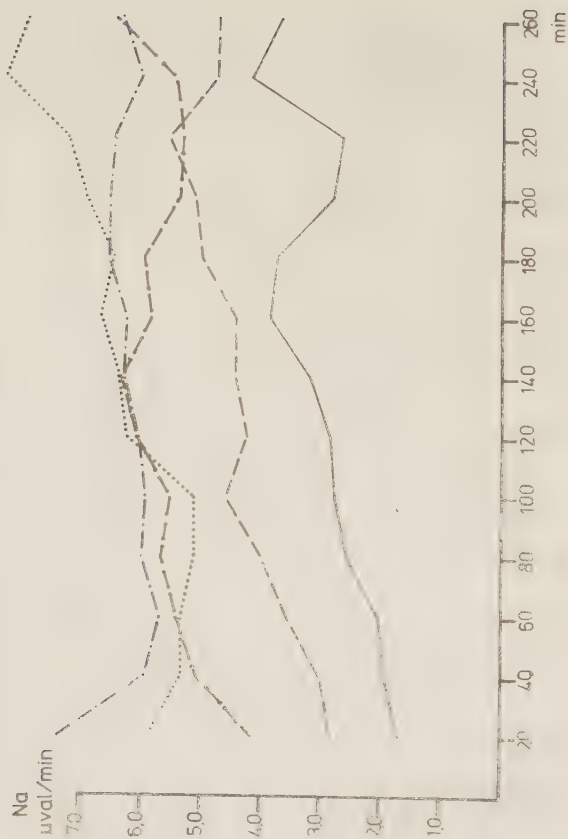
Vorher wurden im Dickdarm nach der 4. Perfusionsperiode $0,0128 \text{ ml/min} \pm 0,0027 \text{ SEM}$ resorbiert. Jetzt strömen nach 80-minütiger Bisacodylperfusion $0,0111 \text{ ml/min} \pm 0,0037 \text{ SEM}$ in den Dickdarm ein, d.h. das Perfusionsvolumen nimmt zu. Sobald die Bisacodylperfusion beendet ist und wieder Standardlösung durch den Dickdarm strömt, verringert sich auch der Flüssigkeitsstrom in das Darmlumen. Nach 40-minütiger Perfusion von Standardlösung beträgt der Mittelwert der Netto-Wasser-Resorption bereits wieder $0,0051 \text{ ml/min} \pm 0,0009 \text{ SEM}$. Bei Versuchsende, also nach weiteren 3 Perfusionsperioden ist die Netto-Wasser-Resorption auf $0,0081 \text{ ml/min} \pm 0,0028 \text{ SEM}$ angestiegen.

Der Netto-Natrium-Flux verläuft praktisch parallel dem Netto-Wasser-Flux. Während der ersten 4 Perfusionsperioden bleibt auch die Netto-Natrium-Resorption auf gleichem Resorptionsniveau. Nach der 4. Perfusionsperiode liegt der Netto-Natrium-Flux bei $5,08 \mu\text{val/min}$. Sobald aber die Bisacodylperfusion einsetzt sinkt die Natriumresorption zunächst mit einem flachen Steigungswinkel während der ersten Bisacodylperiode, dann aber um so steiler ab. Im Gegensatz zu der Wasserresorption wird die Resorptionskurve für Natrium nur geringgradig negativ, was wiederum dem hypertonen Resorptionsverhalten des Dickdarms entspricht, bei dem anteilmäßig mehr Natrium als Wasser resorbiert wird. Der Mittelwert des Netto-Natrium-Fluxes beträgt nur für die 7. Perfusionsperiode $-0,074 \mu\text{val/min} \pm 0,304 \text{ SEM}$ (Zeichn. 14). Schon 20 min. nach Beendigung der Bisacodyleinwirkung beträgt der Mittelwert der Netto-Natrium-Resorption wieder $3,41 \mu\text{val/min} \pm 0,301 \text{ SEM}$. Nach der 13. Versuchsperiode ist dann die Natriumresorption auf $4,52 \mu\text{val/min} \pm 0,784 \text{ SEM}$ angestiegen. Somit ist also der Effekt des Bisacodyls auf den Netto-Natrium-Flux völlig reversibel.

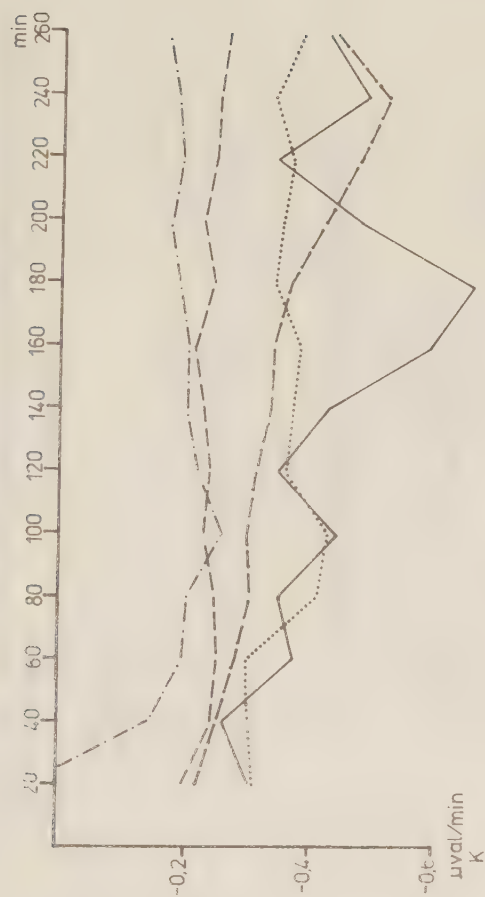
Wie bei der Kontrollgruppe wird auch in der Testgruppe das Kalium im Dickdarm sezerniert. Während der ersten 4 Perfusionsperioden bleibt auch die Kaliumsekretion auf etwa dem gleichen Niveau. Nach der 4. Perfusionsperiode werden $0,356 \mu\text{val/min} \pm 0,038 \text{ SEM}$ sezerniert. Während der nächsten 4 Perioden, in denen Bisacodyl im Dickdarm zur Wirkung kommt, steigt die Kaliumsekretion an, so daß der Mittelwert des Kaliumfluxes nach dem Bisacodylperfusionsabschnitt $-0,672 \mu\text{val/min} \pm 0,166 \text{ SEM}$ beträgt. Das bedeutet eine Zunahme der Kaliumsekretion um 150 %. Nach Wiedereinsetzen der Perfusion mit Standardlösung sinkt die Kaliumsekretion wieder ab. Bei Beendigung der Perfusion liegt der Netto-Kalium-Flux im Darmlumen mit $0,296 \mu\text{val/min} \pm 0,045 \text{ SEM}$ zwar 30 % höher als am Anfang der Perfusion. Ebenso ist die Konzentration des Perfusats an Kalium bei Versuchsende höher.



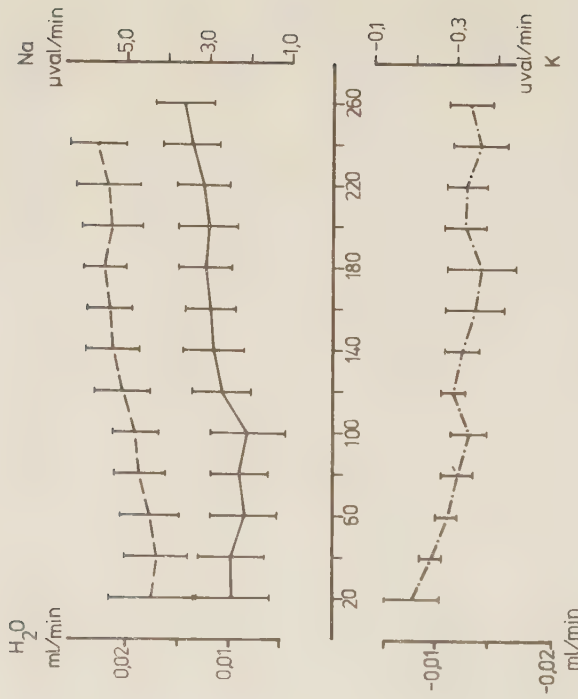
Zeichnung Nr. 9 Netto-Wasser-Flux im Dickdarm - Kontrollgruppe



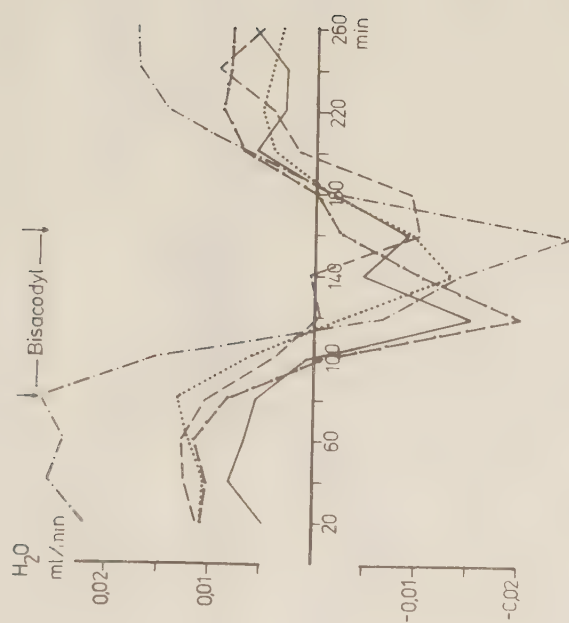
Zeichnung Nr. 10 Netto-Natrium-Flux im Dickdarm - Kontrollgruppe



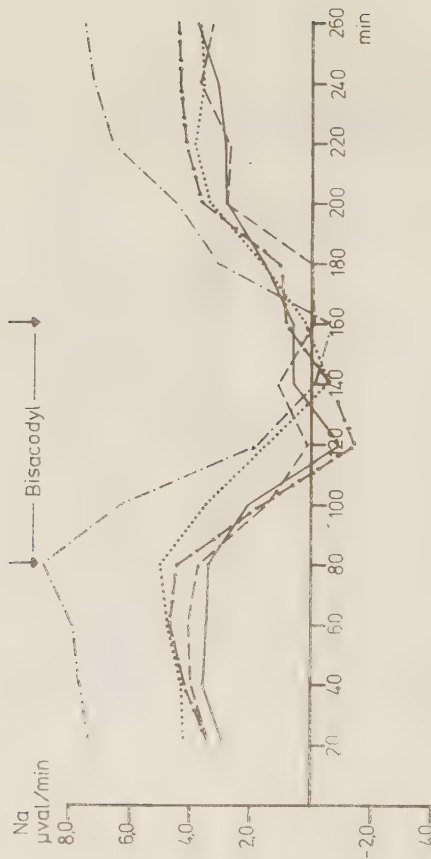
Zeichnung Nr. 11 Netto-Kalium-Flux im Dickdarm - Kontrollgruppe



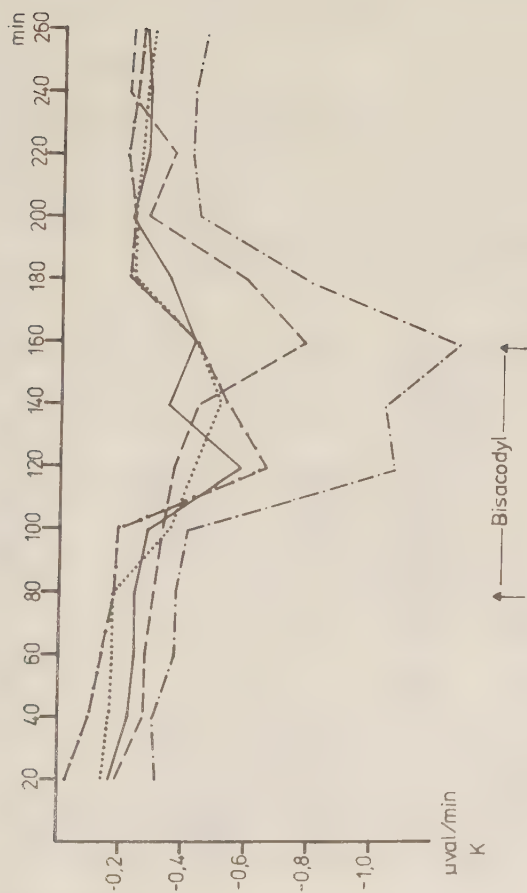
Zeichnung Nr. 12 Mittelwerte und SEM der Netto-Wasser-Natrium- und Kalium-Fluxe im Dickdarm unter Perfusion von Krebs-Ringer-Bicarbonat-Lösung



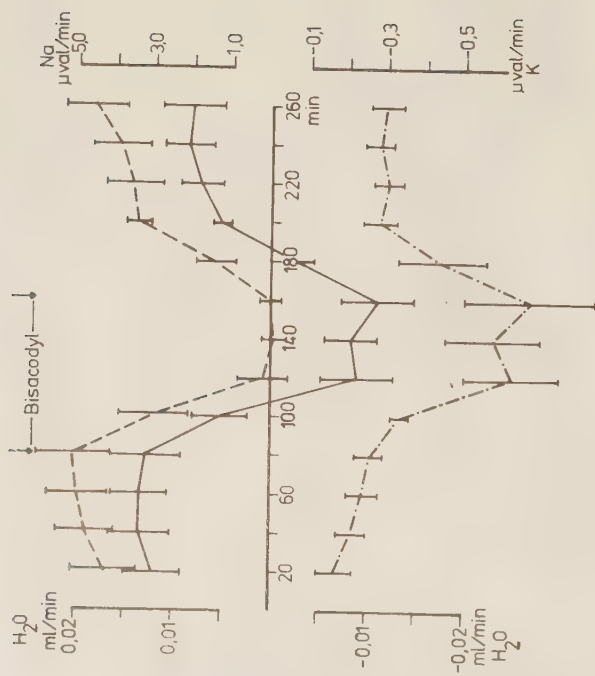
Zeichnung Nr. 13 Netto-Wasserbewegung im Dickdarm unter dem Einfluß von Bisacodyl



Zeichnung Nr. 14 Netto-Natrium-Flux im Dickdarm unter dem Einfluß von Bisacodyl



Zeichnung Nr. 15 Netto-Kalium-Flux im Dickdarm unter Einwirkung von Bisacodyl



Zeichnung Nr. 16 Mittelwerte und SEM für die Netto-Wasser-Natrium- und Kalium-Fluxe im Dickdarm unter dem Einfluß von Bisacodyl

II. PERFUSION MIT ISOTONER MANNITLÖSUNG + BISACODYL (3,614 mg/100 ml)

Da Mannitol im Darm praktisch nicht resorbiert werden kann, verhalten sich die Wasserfluxe entsprechend dem osmotischen Gradienten des Mannitols. Bei isotoner Mannitlösung kann keine Insorption erfolgen. Daher ist diese Methode geeignet, zu untersuchen, ob Bisacodyl ein Ansteigen der Gleichgewichtskonzentration von Na im Lumen und somit eine H_2O -Verschiebung im Darmlumen bewirkt.

1. Dünndarmperfusion

Der Wasserflux (Zeichn. 17 u. 20) in dem Dünndarm steigt während der ersten 3 Perfusionsperioden von 0,0051 auf 0,018 ml/min $\pm$ 0,006 SEM an. Nach der 4. Perfusionsperiode beträgt der Wasserflux in dem Dünndarm nur noch 0,0091 ml/min $\pm$ 0,0023 SEM und bleibt dann während der ganzen Versuchsdauer auf gleichem Niveau. Auch während des Perfusionsabschnittes, in dem Bisacodyl durch den Dünndarm strömt, ist keine Änderung des Wasserfluges zu beobachten.

Auch Natrium (Zeichn. 18 u. 20) fließt während der isotonen Mannitperfusion in den Dünndarm ein. In den ersten 3 Perioden steigt dieser Natriumflux von 2,431 μ val/min $\pm$ 0,209 SEM auf 3,731 μ val/min $\pm$ 0,825 SEM an. Nach der 4. Perfusionsperiode liegt aber der Natriumflux wieder bei 2,945 μ val/min $\pm$ 0,433 SEM. Den größten Anstieg zeigte dabei die Ratte Nr. 4. Kein Anstieg war bei der Ratte Nr. 5 zu beobachten. Während der nachfolgenden Perfusion, auch während des Bisacodylabschnittes, bleibt der Natriumflux auf gleichem Niveau, d.h. Bisacodyl hat auch auf den Natriumflux in das Dünndarlumen, also auf die Natriumexsorption, keinen Einfluß. Ratte Nr. 1 zeigt während des ganzen Versuchs stärkere Schwankungen.

Der Kaliumflux (Zeichn. 19 u. 20) in das Dünndarlumen steigt auch während der ersten 3 Perioden von 0,125 μ val/min $\pm$ 0,023 SEM auf 0,161 μ val/min $\pm$ 0,035 SEM an. Nach der 4. Perfusionsperiode beträgt er allerdings nur noch 0,103 μ val/min $\pm$ 0,018 SEM und bleibt während der ganzen folgenden Perfusionsdauer auf gleichem Niveau. Also auch auf den Kaliumflux in das Dünndarlumen hat Bisacodyl keinen Einfluß.

2. Dickdarmperfusion

Bei der Perfusion des Dickdarms mit isotoner Mannitlösung bewegt sich der Wasserflux (Zeichn. 21 u. 24) um die Nulllinie, d.h. es wird praktisch weder Wasser aus dem Darm resorbiert, noch in den Darm abgegeben. Lediglich Ratte Nr. 4 zeigt größere Schwankungen.

gen. Der Mittelwert des Wasser-Fluxes in dem Darm nach 80-minütiger isotoner Mannit-perfusion beträgt $0,0007 \text{ ml/min} \pm 0,001 \text{ SEM}$. Während des Perfusionsabschnittes, in dem Bisacodyl mit der Mannitlösung durch den Darm strömt, steigt bei allen Ratten dieser Versuchsgruppe der unidirectionale Wasserflux vom Blut ins Darmlumen an, so daß der Mittelwert der Exsorption nach der 8. Perfusionsperiode, also nach 80-minütiger Bisacodyl-perfusion $0,075 \text{ ml/min} \pm 0,0019 \text{ SEM}$ beträgt; d.h. der unidirectionale Flüssigkeitsstrom vom Blut ins Dickdarmlumen ist um das 10fache angestiegen. Bisacodyl bewirkt also im Dickdarm einen Anstieg des unidirectionalen Flüssigkeitsstromes vom Blut ins Darmlumen. Nach Beendigung der Bisacodylperfusion sinkt der Flüssigkeitsstrom in das Dickdarmlumen wieder bei allen Ratten stetig ab, so daß nach der 13. Perfusionsperiode der Mittelwert des unidirectionalen Wasserfluxes vom Blut ins Darmlumen wieder $0,0025 \text{ ml/min} \pm 0,0004 \text{ SEM}$ beträgt, d.h. der Wassereinstrom in das Darmlumen hat wieder das gleiche Niveau erreicht wie bei Versuchsbeginn.

Da in der isotonen Mannitlösung kein Natrium vorhanden ist, strömt während der ersten 4 Perfusionsperioden auch in den Dickdarm Natrium ein (Zeichn. 22), allerdings wegen der höheren "Dichte" der Colonmucosa wesentlich weniger als im Dünndarm. Der Mittelwert des Natriumstromes beträgt im Darmlumen nach der 4. Perfusionsperiode $0,568 \mu\text{val/min} \pm 0,0087 \text{ SEM}$ (Zeichn. 24).

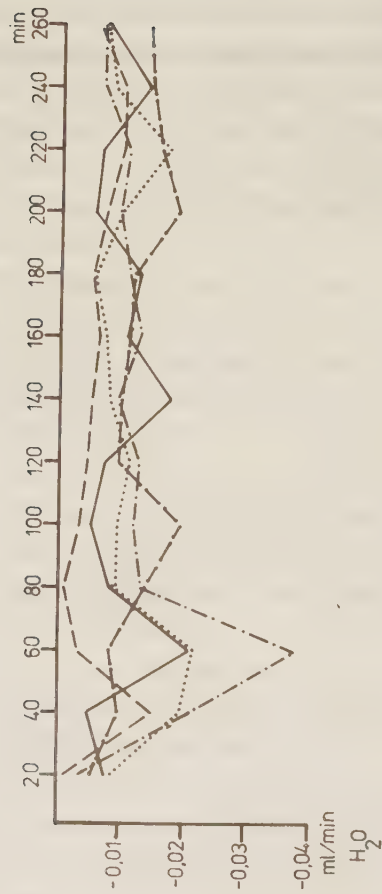
Während des Bisacodylperfusionsabschnittes vergrößert sich bei sämtlichen Versuchstieren der Na-Einstrom, so daß der Mittelwert nach der 8. Perfusionsperiode $1,84 \mu\text{val/min} \pm 0,18 \text{ SEM}$ beträgt, d.h. Bisacodyl hat einen Anstieg des Na-Einstroms um das 3-fache. Nachdem wieder Bisacodyl freie Mannitlösung den Dickdarm durchströmt, vermindert sich der Na-Einstrom bei allen Versuchstieren und nach der 13. Perfusionsperiode hat der unidirectionale Na-Flux vom Blut ins Darmlumen wieder mit $0,515 \text{ ml/min} \pm 0,119 \text{ SEM}$ das gleiche Niveau erreicht wie vor der Einwirkung des Bisacodyls.

Auch Kalium strömt während der isotonen Mannitperfusion in das Dickdarmlumen ein. Der Mittelwert des Kaliumeinstroms nach der 4. Perfusionsperiode beträgt $0,162 \mu\text{val/min} \pm 0,026 \text{ SEM}$. Während des Bisacodylperfusionsabschnittes steigt nun auch der Kalium-einstrom in das Darmlumen bei allen Versuchstieren, besonders bei Ratte Nr. 1. Der Mittelwert des Kaliumfluxes in das Darmlumen beträgt nach der 8. Perfusionsperiode $0,480 \mu\text{val/min} \pm 0,082 \text{ SEM}$ und nach der 8. Periode $0,345 \mu\text{val/min} \pm 0,061 \text{ SEM}$. Bisacodyl bewirkt also einen Anstieg des Kaliumeinstroms um das 3fache.

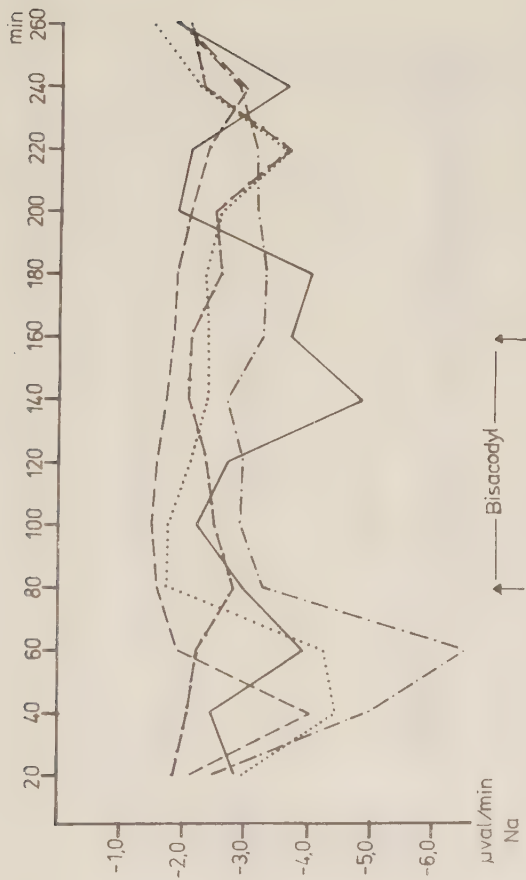
Nach dem Bisacodylperfusionsabschnitt vermindert sich auch der Kaliumeinstrom in das

Dickdarm lumen. Lediglich bei Ratte Nr. 4 vermindert sich der Kalium einstrom nur geringgradig. Der Mittelwert für den unidirectional Kalium flux vom Blut ins Darm lumen beträgt nach der 13. Perfusionsperiode noch $0,212 \mu\text{val}/\text{min} \pm 0,041 \text{ SEM}$. Der Kalium einstrom hat also um 50 % gegenüber der Bisacodyl einwirkung abgenommen, ist aber noch doppelt so groß wie bei Versuchsanfang.

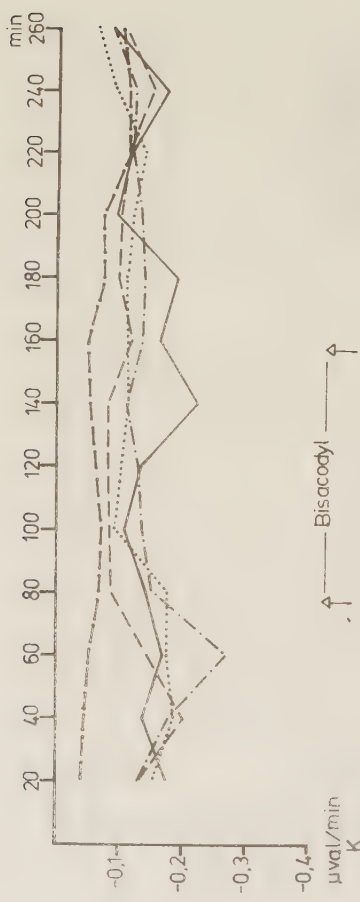
Zusammengefaßt kann man also sagen, daß Bisacodyl auf den Wasser- und Elektrolyteinstrom in den Dünndarm keinen Einfluß hat. Jedoch im Dickdarm wird der Einstrom von Wasser um das 10fache, von Natrium und Kalium um das 3fache gesteigert. Nach Absetzen des Bisacodyls ist der Effekt voll reversibel.



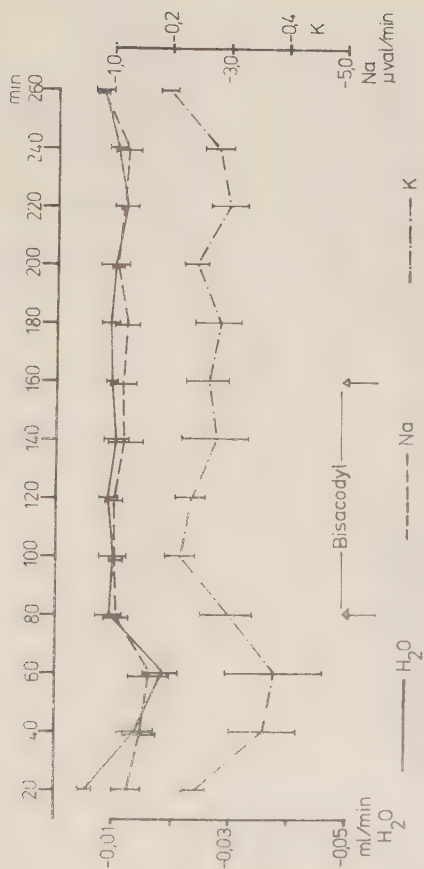
Zeichnung Nr. 17 Wasserflux im Dünndarm bei isotoner Mannitperfusion unter dem Einfluß von Bisacodyl



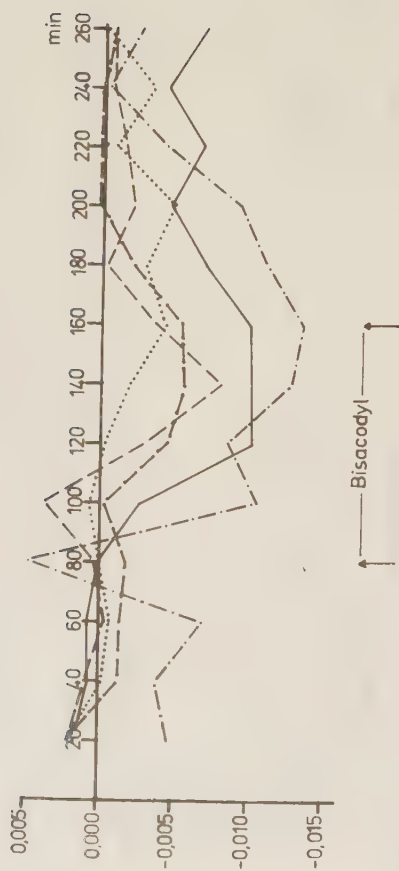
Zeichnung Nr. 18 Natrium-Flux im Dünndarm bei isotoner Mannitperfusion unter dem Einfluß von Bisacodyl



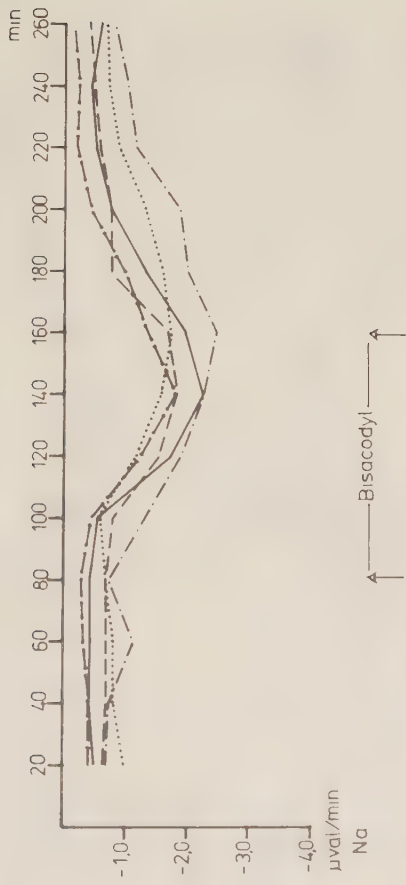
Zeichnung Nr. 19 Kalium-Flux im Dünndarm bei isotoner Mannitperfusion unter dem Einfluß von Bisacodyl



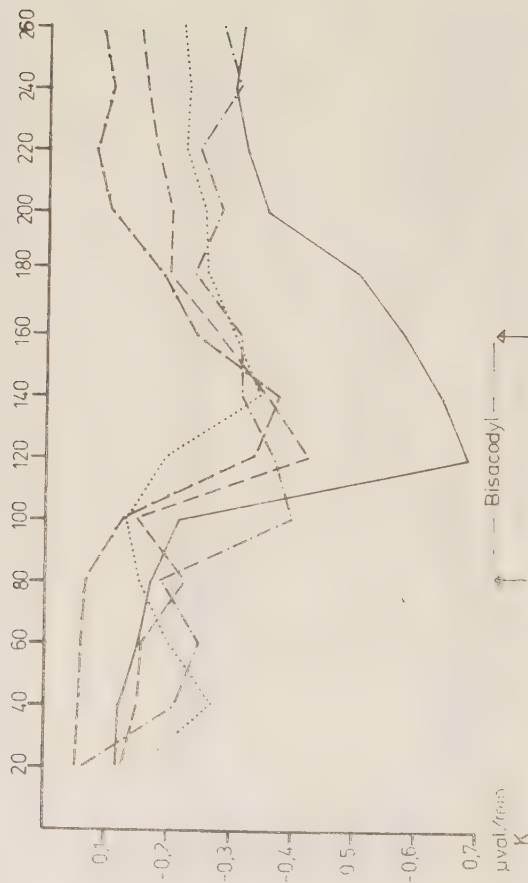
Zeichnung Nr. 20 Mittelwerte mit SEM der Netto-Wasser-, Natrium- und Kalium-Fluxe unter Perfusion von isotoner Mannitlösung und Bisacodyl



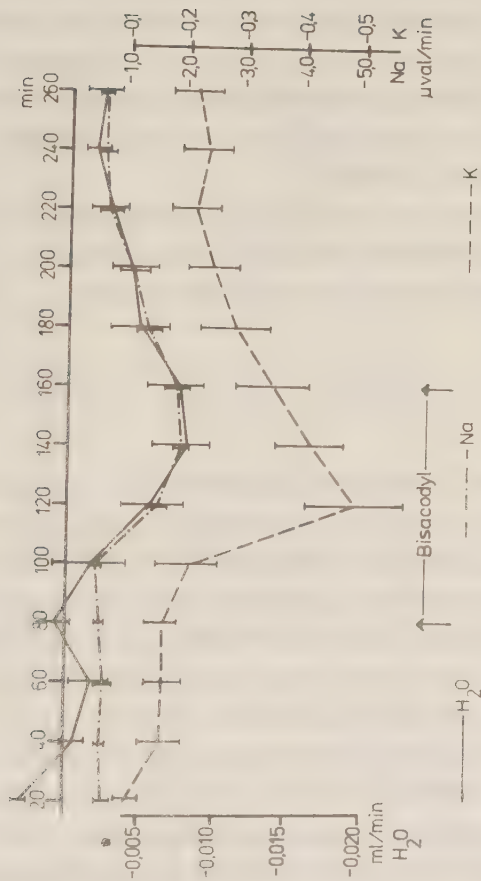
Zeichnung Nr. 21 Netto-Wasser-Flux im Dickdarm bei isotoner Mannitperfusion unter dem Einfluß von Bisacodyl



Zeichnung Nr. 22 Natrium-Flux im Dickdarm bei isotoner Mannitlösung und unter dem Einfluß von Bisacodyl



Zeichnung Nr. 23 Kalium-Flux im Dickdarm bei Mannitlösung und unter dem Einfluß von Bisacodyl



Zeichnung Nr. 24 Mittelwerte und SEM des Netto-Wasser-, Natrium- und Kalium-Fluxes im Dickdarm unter der Perfusion von isotoner Mannitlösung und Bisacodyl

III. UNIDIRECTIONALER Natrium-FLUX VOM BLUT INS DARMLUMEN

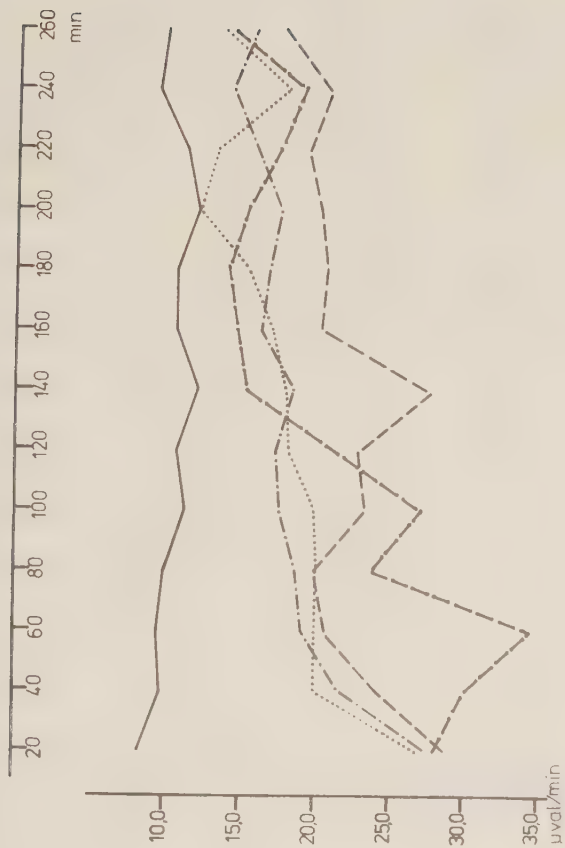
1a) Dünndarmperfusion mit Standardlösung (Kontrollgruppe)

Auf Zeichnung 25 erkennt man, daß bei Perfusion von isotoner Krebs-Ringer-Bicarbonat-Lösung die Natrium-Exsorption während der ersten 8 Perfusionsperioden bei Ratte Nr. 2-5 abfällt. Lediglich bei Ratte Nr. 1 bleibt die Natrium-Exsorption während des ganzen Versuchs auf gleichem Niveau. Nach 160-minütiger Perfusion hält sich dann die Natrium-Exsorption bei allen Ratten auf gleichem Niveau. Der Mittelwert der Natrium-Exsorption für die Kontrollgruppe beträgt nach 20-minütiger Perfusion mit Standardlösung $23,939 \mu\text{val}/\text{min} \pm 3,911 \text{ SEM}$, nach 120 Minuten $17,938 \mu\text{val}/\text{min} \pm 2,065 \text{ SEM}$ und bei Versuchsende $14,151 \mu\text{val}/\text{min} \pm 1,289 \text{ SEM}$.

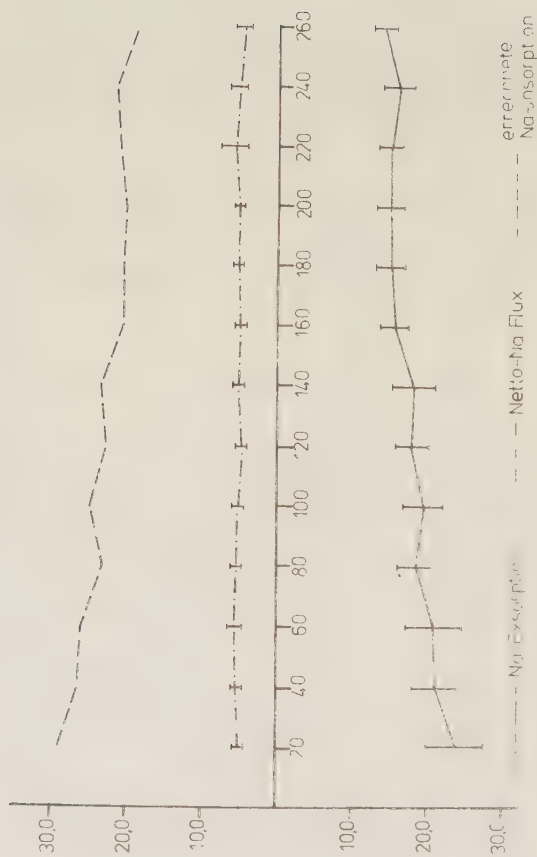
Die Natrium-Exsorption hat sich also während 260-minütiger Standardperfusion um 40 % verringert. Da die Netto-Natrium-Resorption während des Versuchs gleichgeblieben ist, verringert sich auch die errechnete Natrium-Insorption von $30,638 \mu\text{val}/\text{min}$ auf $19,567 \mu\text{val}/\text{min}$.

1b) Dünndarmperfusion mit Standardlösung + Bisacodyl (3,614 mg/100 ml) (Testgruppe)

Bei der Testgruppe zeigte Ratte Nr. 1 eine doppelt so große Natrium-Exsorption als die übrigen Ratten, so daß der Mittelwert der Natrium-Exsorption bei Versuchsanfang $38,605 \mu\text{val}/\text{min} \pm 11,061 \text{ SEM}$ beträgt, gegenüber $23,939 \mu\text{val}/\text{min} \pm 3,911 \text{ SEM}$ bei der Kontrollgruppe. Die Natrium-Exsorption der Testgruppe fällt aber genau wie die Kontrollgruppe während der 1. Hälfte des Versuchs ab, besonders bei Ratte Nr. 1, so daß nach 120 Minuten die Mittelwerte der Testgruppe auf gleichem Niveau liegen wie die Mittelwerte der Kontrollgruppe (Tab. 3 und Tab. 4), trotz Bisacodylperfusion. Diese Versuchsserie mit 22-Natrium im Blut der Ratte zeigt ebenso wie die Versuchsserie mit der Perfusion von isotoner Mannitlösung, daß Bisacodyl auf die Exsorption im Dünndarm keinen Einfluß hat. Da die Netto-Resorption im Dünndarm durch Bisacodyl vermindert wird, kann nur die Insorption durch Bisacodyl abfallen. Das kann aber indirekt über die Exsormionsmessung wegen der größeren Schwankungen der Exsorption im Dünndarm nicht dargestellt werden, sondern nur über eine direkte Messung der Insorption.



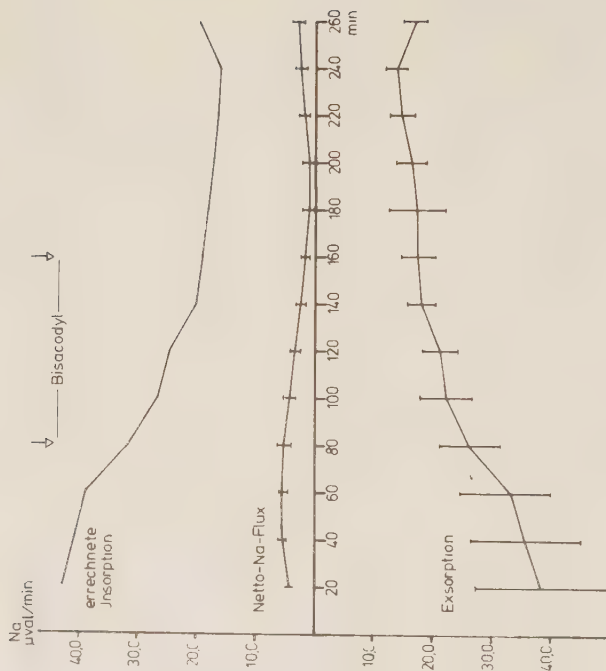
Zeichnung Nr. 25 Na-Exsorption im Dünndarm - Kontrollgruppe



Zeichnung Nr. 26 Mittelwerte mit SEM des Netto-Na-Fluxes der Na-Exsorption und die daraus errechnete Natrium-Insorption im Dünndarm - Kontrollgruppe



Zeichnung Nr. 27 Na-Exsorption im Dünndarm unter dem Einfluß von Bisacodyl



Zeichnung Nr. 28 Mittelwerte mit SEM der Netto-Natrium-Resorption, der Natrium-Exsorption und die daraus errechnete Natrium-Insorption im Dünndarm unter dem Einfluß von Bisacodyl

2a) Dickdarmperfusion mit Standardlösung (Kontrollgruppe)

Die Natrium-Exsorption im Dickdarm (Zeichn. 29) ist wegen der größeren Undurchlässigkeit der Dickdarmmucosa für den unidirectional Flux vom Blut ins Darmlumen wesentlich geringer als im Dünndarm. Sie ist für die ganze Kontrollgruppe sehr gleichmäßig und bleibt auch während des ganzen Versuchs auf gleichem Niveau. Nach der ersten Perfusionsperiode beträgt der Mittelwert der Natrium-Exsorption $1,695 \mu\text{val}/\text{min} \pm 0,219 \text{ SEM}$, bei Versuchsende $1,38 \mu\text{val}/\text{min} \pm 0,143 \text{ SEM}$.

Da der Mittelwert der Netto-Natrium-Resorption von $4,375$ auf $5,809 \mu\text{val}/\text{min}$ während des Versuchs ansteigt, steigt auch die errechnete Natrium-Insorption von $6,060$ auf $6,543 \mu\text{val}/\text{min}$ an (Tab. 5).

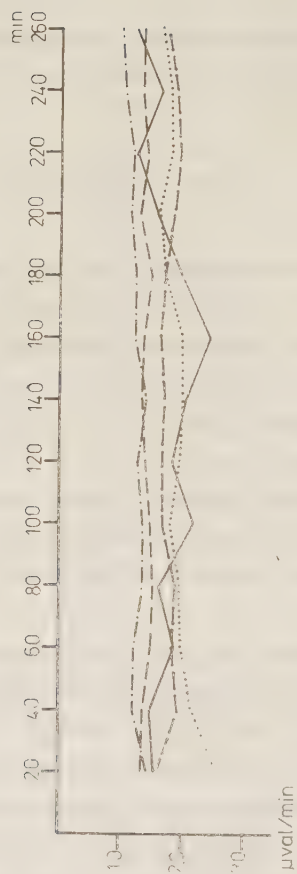
2b) Dickdarmperfusion mit Standardlösung + Bisacodyl ($3,614 \text{ mg}/100 \text{ ml}$) (Testgruppe)

Während der ersten 4 Perfusionsperioden bleibt auch bei der Testgruppe die Natrium-Exsorption auf gleichem Niveau. Sobald aber Bisacodyl der Perfusionslösung zugesetzt ist, steigt die Exsorption bei allen Testratten an. Der Mittelwert der Natrium-Exsorption nach der 4. Periode beträgt $1,77 \mu\text{val}/\text{min} \pm 0,307 \text{ SEM}$. Nach der 8. Periode ist die Natrium-Exsorption im Dickdarm auf $4,169 \mu\text{val}/\text{min} \pm 0,841 \text{ SEM}$ angestiegen. Das entspräche einem Anstieg um das 2,3fache.

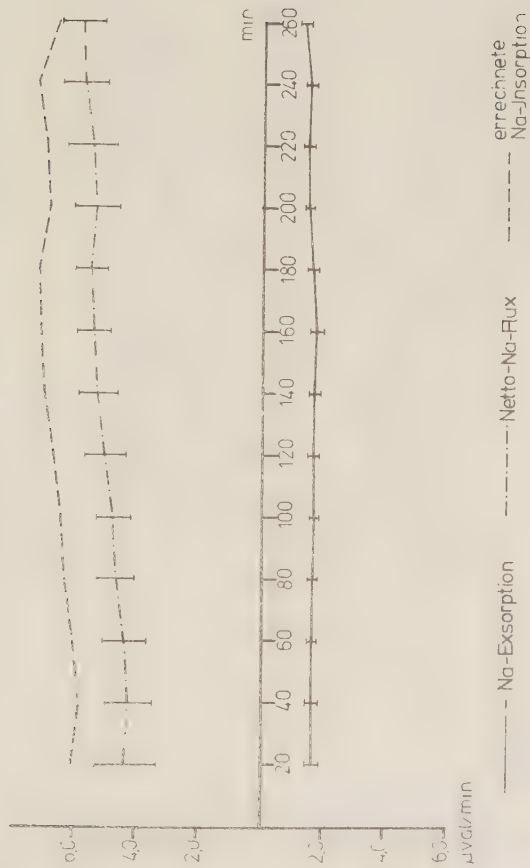
Sobald die Bisacodylperfusion aufhört und nur die Standardlösung wieder durch den Darm perfundiert, vermindert sich der unidirectionale Natrium-Flux vom Blut zum Darmlumen und hat schon nach 20 Min. mit $1,9 \mu\text{val}/\text{min} \pm 0,391 \text{ SEM}$ das Ausgangsniveau von $1,77 \mu\text{val}/\text{min}$ fast erreicht.

Also bewirkt Bisacodyl im Dickdarm einen Anstieg der Natrium-Exsorption auf den 2,3-fachen Wert der Standardlösung. Nach Absetzen des Bisacodyls ist sein Effekt innerhalb von 20 Min. fast und innerhalb von 40 Min. voll reversibel.

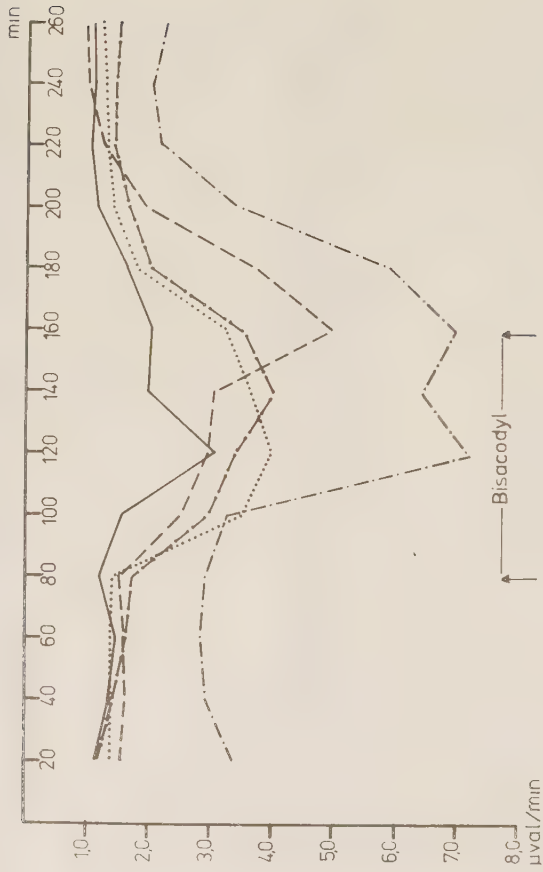
Da die Netto-Natrium-Resorption stärker abgesunken ist als die Natrium-Exsorption angestiegen ist, zeigt auch die errechnete Natrium-Insorption ein Absinken von $6,851 \mu\text{val}/\text{min}$ nach der 4. Periode auf $3,756 \mu\text{val}/\text{min}$ nach der 7. Perfusionsperiode. Am Ende des Versuchs beträgt die errechnete Insorption wieder $5,91 \mu\text{val}/\text{min}$ (Zeichn. 32, Tab. 6).



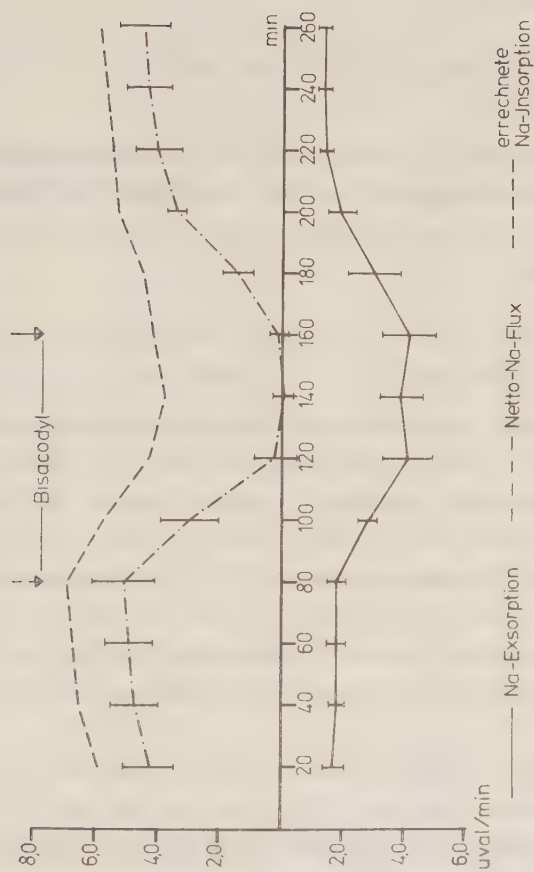
Zeichnung Nr. 29 Natrium-Exsorption im Dickdarm - Kontrollgruppe



Zeichnung Nr. 30 Mittelwerte mit SEM des Netto-Natrium-Fluxes und der Natrium-Exsorption, zusätzlich die aus diesen Mittelwerten errechnete Natrium-Insorption im Dickdarm - Kontrollgruppe



Zeichnung Nr. 31 Natrium-Exsorption im Dickdarm unter Einfluß von 3,6 mg/% Bisacodyl



Zeichnung Nr. 32 Mittelwerte mit SEM des Netto-Natrium-Fluxes, der Natrium-Exsorption und die daraus errechnete Inssorption im Dickdarm unter dem Einfluß von Bisacodyl

IV. UNIDIRECTIONALER NATRIUM-FLUX VOM DARMLUMEN INS BLUT = NATRIUM-INSORPTION

Um die Folgerungen, die wir indirekt durch Berechnung aus dem Netto-Natrium-Flux und der Natrium-Exsorption auf die Natrium-Insorption gezogen haben, direkt darzustellen, wurde in einigen Versuchen die Natrium-Insorption durch Durchströmen des Darmes mit 22 -Natrium direkt errechnet.

1a) Dünndarmperfusion mit 22 -Natrium-markierter Standardlösung (Kontrollgruppe)

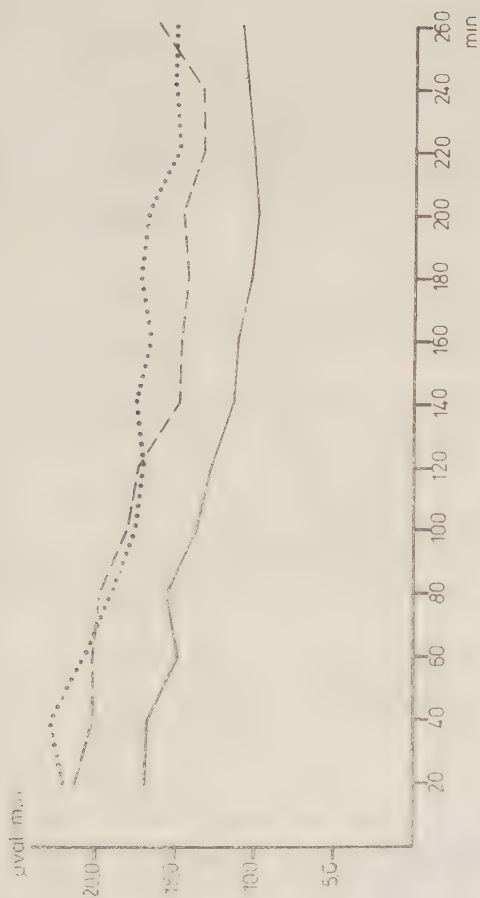
Betrachtet man Zeichn. 33, so sieht man, daß die Natrium-Insorption während des Versuchs leicht abgesunken ist. Liegen die Werte der 3 Kontrollratten bei Versuchsanfang noch bei 22, 21 und 17 $\mu\text{val}/\text{min}$, so beträgt die Natrium-Insorption bei Versuchsende 16, 15 und 11 $\mu\text{val}/\text{min}$.

1b) Dünndarmperfusion mit 22 -Natrium-markierter Standardlösung + Bisacodyl (3,614 mg/100 ml) (Testgruppe)

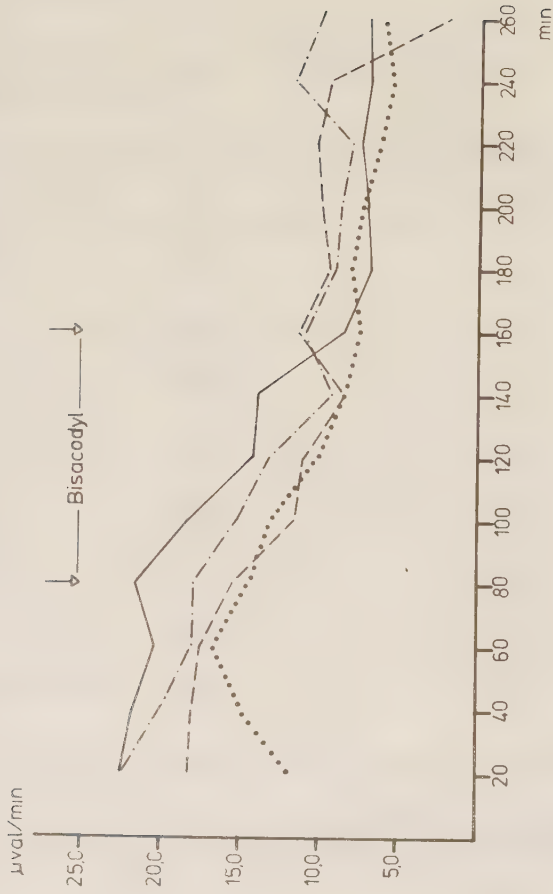
Auf Zeichn. 34 sieht man, daß es auch bei der Testgruppe während der ersten 4 Perfusionsperioden zu einem sanften Abfall der Insorption kommt. Sobald aber Bisacodyl durch den Dünndarm strömt, kommt es zu einem deutlich erkennbaren steileren Abfall des unidirektionalen Natrium-Fluxes vom Lumen zum Blut. Während nach der 4. Perfusionsperiode die Natrium-Insorption der 4 Testratten etwa bei 21, 18, 15 und 14 $\mu\text{val}/\text{min}$ liegen, beträgt die Natrium-Insorption nach der 8. Periode 1, 11, 8 und 7 $\mu\text{val}/\text{min}$ und am Ende des Versuchs 10, 7, 6 und 2 $\mu\text{val}/\text{min}$. Die Natrium-Insorption der Testgruppe liegt also seit Beginn der Bisacodylperfusion auf einem etwa 5 $\mu\text{val}/\text{min}$ niedrigerem Niveau als die Kontrollgruppe.

Nach dem Bisacodylperfusionabschnitt stoppt der Abfall der Insorption. Bei Ratte Nr. 4 kommt es sogar zu einem leichten Anstieg der Na-Insorption, bei Ratte Nr. 1, 2 und 3 bleiben die Kurvenverläufe auf etwa gleichem Niveau. Lediglich die Natrium-Insorptionskurve der Ratte Nr. 2 fällt von der 12. auf die 10. Perfusionsperiode von etwa 11 auf 2 $\mu\text{val}/\text{min}$ ab.

Eine Reversibilität der Bisacodylwirkung am Dünndarm kann durch die Insorptionskurvenverläufe nicht dargestellt werden. Die Kurven zeigen jedoch ein Sistieren des Insorptionsabfalls nach Beendigung der Bisacodylperfusion.



Zeichnung Nr. 34 Natrium-Inсорption im Dünndarm unter dem Einfluß von Bisacodyl



Zeichnung Nr. 33 Natrium-Insoption im Dünndarm bei Perfusion von Standardlösung - Kontrollgruppe

2a) Dickdarmperfusion mit 22-Natrium-markierter Standardlösung
(Kontrollgruppe)

Die mit Standardlösung perfundierten Dickdärme der Kontrollratten zeigten während der ganzen Perfusionsdauer eine praktisch gleichbleibende Natrium-Insorption (Zeichn. 35). Lediglich ein leichter Anstieg der Kurvenverläufe war zu verzeichnen. Während nach 20-minütiger Perfusion die Natrium-Insorption der 3 Kontrollratten bei 4,7, 6,0 und 7,1 $\mu\text{val/min}$ liegt, beträgt der unidirectionale Natrium-Flux vom Darm ins Blut bei Versuchsende 6,8, 7,8 und 9,5 $\mu\text{val/min}$. Diese Werte und auch der leichte Anstieg der Natrium-Insorption entspricht genau den Mittelwerten der aus dem Netto-Flux und der Exsorption errechneten Natrium-Insorption (siehe Tab. 5) bei der Testgruppe, der das 22-Natrium in die Blutbahn gespritzt wurde und bestätigt die Genauigkeit der Versuchsmethode.

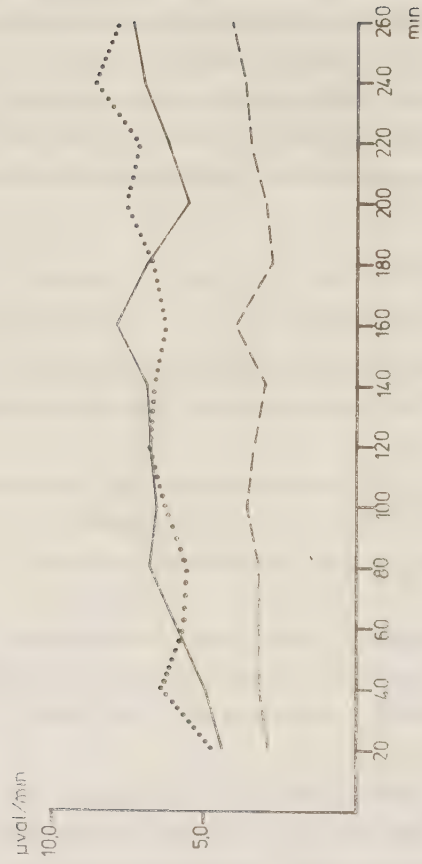
2b) Dickdarmperfusion mit 22-Natrium-markierter Standardlösung
+ Bisacodyl (3,614 mg/100 ml) (Testgruppe)

Die Natrium-Insorption der Testratten (Zeichn. 36) liegt nach der 1. Perfusionsperiode bei 3,7, 3,9 und 5,9 $\mu\text{val/min}$ und nach der 4. Perfusionsperiode bei 3,8, 5,1 und 4,0 $\mu\text{val/min}$.

Nachdem nun 20 Min. lang Bisacodyl im Dickdarm zur Wirkung kam, beträgt die Natrium-Insorption nur noch 0,5, 3,0 und 1,7 $\mu\text{val/min}$. Nach 80-minütiger Bisacodylperfusion liegt der unidirectionale Natrium-Flux vom Lumen ins Blut bei 4,1, 2,0 und 3,3 $\mu\text{val/min}$.

Bei Ratte Nr. 1 und Ratte Nr. 3 ist die Natrium-Insorption wieder angestiegen, bei Ratte Nr. 2 ist sie weiter abgesunken. Nach dem Bisacodylperfusionsabschnitt steigt bei den drei Dickdärmen die Natrium-Insorption wieder an. Sie beträgt bei Versuchsende 3,8, 4,9 und 6,1 $\mu\text{val/min}$.

Man kann also sagen, daß durch Bisacodyl die Insorption im Dün- und Dickdarm vermindert wird. Während jedoch im Dünndarm nach der Bisacodylperfusion der unidirectionale Natrium-Flux vom Darmlumen ins Blut während des Versuchs nicht wieder ansteigt, ist der Effekt des Bisacodyls sowohl auf die errechnete Natrium-Insorption des Dickdarms bei den Exsorptionsversuchen als auch auf den bei den Insorptionsversuchen als auch auf den bei den Insorptionsversuchen erhaltenen Natrium-Flux vom Lumen ins Blut voll reversibel.



Zeichnung Nr. 35 Natrium-Inscription im Dickdarm bei Perfusion von Standardlösung - Kontrollgruppe



Zeichnung Nr. 36 Nichtperistaltische Insorption im Dickdarm unter dem Einfluß von Bisacodyl

V. HISTOLOGISCHE BEURTEILUNG VON DÜNN- UND DICKDARMPRÄPARATEN NACH PERFUSION

Histologisch unterscheiden sich die Präparate von Dünn- und Dickdarm nach Bisacodyl-Perfusion nicht von den Präparaten nach Krebs-Ringer-Bicarbonat-Perfusion.

Lediglich in den Dickdarmpräparaten nach isotoner Mannitperfusion mit Bisacodyl stellen sich bei PAS-Färbung weniger Becherzellen dar als in den anderen Gruppen.

Dieser Befund spricht für eine Mucinentspeicherung der Becherzellen in dieser Gruppe.

Eine Zell- oder Gewebsschädigung ist in keiner Gruppe nachweisbar.

(Die histologische Beurteilung erfolgte durch Prof. Schäfer,
Pathologisches Institut der Universitätskliniken Mainz).

DISKUSSION

1. FLÜSSIGKEITS- UND ELEKTROLYTSTRÖME DURCH DIE MUCOSA IN DÜNN- UND DICKDARM BEI PERFUSION VON ISOTONER KREBS-RINGER-BICARBONAT-LÖSUNG UND BEI PERFUSION VON ISOTONER MANNIT-LÖSUNG

Die Ergebnisse der Perfusion mit isotoner Krebs-Ringer-Bicarbonat-Lösung zeigen auch in der vorliegenden Arbeit die Unterschiede im Resorptionsverhalten von Dünn- und Dickdarm, die schon von Budolfson 1954, Code 1962, Curran 1960, Forth 1966, Grim 1962 und Herzer 1967 beschrieben wurden. Dieser Unterschied kommt in der Größenordnung und im Verhältnis der beiden unidirektionalen Fluxe, Insorption und Exsorption zum Ausdruck und wird hervorgerufen durch eine unterschiedliche spezifische Permeabilität und durch unterschiedlich aktive Transportmechanismen.

Nach Grim (1962) überwiegt bei Angebot einer isotonen NaCl-Lösung im Duodenum von Kaninchen die Exsorption, während die Insorption weiter analwärts immer mehr zunimmt, um im Colon maximale Flußraten zu erreichen.

Code et al. schließen nach Versuchen am Hund, daß die Aufgabe des Duodenums die Equilibrierung des Darminhaltes mit dem Blut sei, und daß zu diesem Zweck Bewegungen großer Mengen von Flüssigkeit und Soluten in beiden Richtungen stattfinden, während das Ileum auf die Absorption von Wasser in Na^+ und damit für die Bewahrung beider für den Körper eingerichtet sei.

Die hohe passive Permeabilität des Jejunums kommt nach Vogel auch in dem Konzentrationsausgleich zwischen dem Blutharnstoff und dem Inhalt des Jejunums zum Ausdruck.

Dagegen ist die Penetration von Harnstoff aus dem Blut in das Darmlumen im Colon wesentlich stärker behindert.

Das Colon kann auch einen steileren Konzentrationsgradienten für Natrium aufbauen als das Jejunum.

Während sich im Jejunum die nettoabsorbierende Na^+ -Menge bei steigendem Na^+ -Angebot etwa bei einer 1-2fach blutisotonen Konzentration auf einem Niveau stabilisiert (Vogel) d.h. zu einer Sättigung der Absorptionskapazität kommt, steigt dagegen im Colon mit steigendem Na^+ -Angebot die Netto-Natrium-Absorption kontinuierlich an (Curran Vogel). Erst bei extremen hypertonen Lösungen kommt es zu einem leichten Abfall der absorbierten Natriummenge, wahrscheinlich als Folge einer passageren osmotischen Schädigung der Zellen der Colonmucosa (Budolfson, Vogel).

Daß Elektrolyte entgegen einen höheren elektrochemischen Gradienten transportiert werden, ist das, was Rosenberg (1948) als aktiven Transport bezeichnet. Den aktiven Transport wiesen erstmals Visscher und seine Mitarbeiter in den dreißiger Jahren nach, obwohl schon Heidenhain (1894) zeigen konnte, daß Prozesse wie Diffusion, Filtration und Osmose die Flüssigkeitsresorption aus Hundedarmschlingen, die mit Blutserum gefüllt waren, nicht erklären konnten.

Dem durch die Natriumpumpe aktiv resorbierten Natrium und dem dadurch aufgebauten osmotischen Gradienten folgt Wasser passiv nach (Adolph, Clarkson, Curran, Follansbee, Goldschmidt).

Nach Diamond (1967) wird die Verknüpfung von Wasser- und Solutenbewegung in den Epithelien durch die ultrastrukturelle räumliche Form des Transportweges bedingt, nämlich durch lange, enge Kanäle, die an einem Ende geschlossen, am anderen Ende offen sind, so laterale interzelluläre Zwischenräume, basale Einbuchtungen, intrazelluläre Canaliculi und Mikrovilli.

Nach elektronenoptischen Befunden von Ruska (1960) erfolgt die Resorption von Wasser im Dünndarm transzellulär. Es dringt durch das Plasmalemm in die Mikrovilli ein und führt zur außerordentlich starken Quellung des Grundplasmas. Als Drainagesystem bei der zellulären Entwässerung dient vermutlich das stellenweise erweiterte endoplasmatische Retikulum (W. Schmidt). Wasser und Natrium werden dann über die Zellmembran in den interzellulären Raum abgegeben. Der Rückfluß ins Darmlumen wird von den Kittleisten verhindert.

Die hohe passive Permeabilität des Dünndarms zeigt sich auch in den vorliegenden Versuchen bei Perfusion einer isotonen Mannitlösung. Es stellen sich sogenannte Gleichgewichtskonzentrationen der im Perfusat nicht vorhandenen Solute des Plasmas ein. Hier z. B. von Natrium und Kalium. So strömen etwa $2,5 \mu\text{val Na/min}$ und $0,1 \mu\text{val K/min}$ ein. Der Flüssigkeitseinstrom liegt bei $0,01 \text{ ml/min}$.

Dagegen zeigt der Dickdarm unter isotoner Mannitperfusion eine klare "Wente". Der Natrium-Einstrom in den Dickdarm liegt wesentlich niedriger, bei $0,6 \mu\text{val Na}^+/\text{min}$. Der Flüssikeinstrom schwankt um die Nulllinie. Kalium strömt dagegen vermehrt in das Darmlumen mit $0,14 \mu\text{val/min}$ ein. Auch unter Perfusion von isotoner Krebs-Körperbicarbonat-Lösung strömen etwa $0,3 \mu\text{val K/min}$ in das Dickdarmlumen ein.

Die oberen Abschnitte des Verdauungstraktes erweisen sich also als Orte, in denen eine initiale Isotonisierung des Darminhaltes erfolgt, während die unteren Abschnitte

daunungstraktes Wasser und Solute unter normalen Verhältnissen lediglich absorbieren, bzw. überwiegen hier Insorptionsvorgänge für Wasser und Solute die Exsorptionsprozesse.

Auch in der vorliegenden Arbeit beträgt das Verhältnis der beiden unidirektionalen Fluxe Exsorption : Insorption 1 : 1,3 im Dünndarm, während im Colon das Verhältnis 1 : 4 bis 1 : 5 beträgt, d.h. die Colonmucosa ist auch bei diesen Untersuchungen für den unidirektionalen Flux vom Lumen zum Blut wesentlich durchlässiger als für die Exsorption.

Das Colon hat auch gegenüber dem Dünndarm eine gesteigerte Absorptionskapazität. Die Oberfläche des Dickdarms wird praktisch nur um den Faktor der Mikrovilli vergrößert, während der Dünndarm durch 3 Faktoren vergrößert wird: Kreckringsche Falten, Zotten und Mikrovilli. Man nimmt an, daß dem Dünndarm pro cm^2 Darm (Serosaseite) eine 15 mal größere Oberfläche als dem Dickdarm zur Verfügung steht (Vogel 1969).

In den vorliegenden Versuchen ist z.B. die Netto-Wasser-Resorption der Dünndarmschlingen zwar mit etwa 0,045 ml/min höher als die der Dickdarmschlingen mit etwa 0,015 ml/min. Die Dickdarmschlinge hat aber nur die halbe Länge der Dünndarmschlinge. Das ergibt trotzdem noch eine etwas höhere Netto-Absorption im Dünndarm bei diesen Perfusionsversuchen. Beachtet man aber die 15 mal größere Oberfläche des Dünndarms, so zeigt sich auch hier die wesentlich höhere Absorptionskapazität des Colons.

Die geringere Permeabilität der Colormucosa im Richtungssinne der Exsorption und die gesteigerte Absorptionskapazität des Colons sind durchaus sinnvoll, da beide erst einen geformten Lumen erglücken und der Organismus dadurch vor Verlusten an Na^+ und Wasser geschützt wird (Vogel). Kalium wird jedoch vermehrt sezerniert bzw. ausgeschieden.

II. FLÜSSIGKEITS- UND ELEKTROLYTSTRÖME DURCH DIE MUCOSA IN DÜNN- UND DICKDARM BEI PERFUSION VON ISOTONER KREBS-RINGER-BICARBONAT-LÖSUNG UND ISOTONER MANNIT-LÖSUNG UNTER DEM EINFLUSS VON BISACODYL (3,614 mg/100 ml)

Straub fand schon 1934, daß Laxantien der Anthrachinongruppe die Wasserresorption am Dickdarm hemmen. 1963 bewies Forth, daß phenolische Laxantien, wie hier das Bisacodyl, nicht nur wie am Dünndarm die Netto-Wasser- und Elektrolytresorption hemmen, sondern am Colon den oben erwähnten Schutzmechanismus durchbrechen, in dem es zu einem Einstrom von Wasser und Elektrolyten in das Darmlumen kommt.

Auch unter Perfusionsbedingungen ist dieser Einfluß auf die Netto-Absorption reproduzierbar, wie die vorliegende Arbeit zeigt.

Während bei den Versuchen von Forth eine Hemmung der Netto-Absorption in der abgebundenen Schlinge erst bei einer Konzentration des Bisacodyls von 10 mg/100 ml ergab, und eine Konzentration des Bisacodyls von 3 mg% überhaupt keine Wirkung hatte, zeigte sich in den vorliegenden Perfusionsversuchen, daß bereits eine Konzentration von 3,6 mg/100 ml im Dünndarm zur Wirkung kommt. Bei Forth war allerdings das Bisacodyl nicht in Alkohol gelöst, sondern lag als fein verteilte Suspension in wässriger Lösung vor. Außerdem kann man annehmen, daß aus den abgebundenen Darmschlingen während der einstündigen Versuchsdauer das Bisacodyl resorbiert wurde (Ferlemann und Vogt). Dagegen strömt bei der Dünndamperfusion immer wieder Bisacodyl nach.

Bei der Perfusion von isotoner Mannit-Lösung zeigt sich unter Bisacodyl keine Änderung der Gleichgewichtskonzentration von Natrium und Kalium im Dünndarm. Auch der Flüssigkeitseinstrom bleibt gleich. Bisacodyl hat also auf die "Dichte" des Dünndarms keinen Einfluß. Daraus kann man folgern, daß die Abnahme der Netto-Wasser- und Natriumresorption nicht durch eine Zunahme der Enterosorption erfolgt, sondern durch eine Verminderung der Absorptionsvorgänge. Das bestätigen die vorliegenden Insorptionsversuche, die einen deutlichen Abfall der Na^+ -Insorption unter Bisacodyl anzeigen. Dieser Abfall ist nach Absetzen des Bisacodyls nicht reversibel.

Einen Abfall der Insorption zeigen auch die Ergebnisse von Nell über das chemisch verwandte Oxyphenisatin, die an abgebundenen Dünndarmschlingen von Ratten erhoben wurden.

Auch im Dickdarm wird die Na^+ -Insorption vermindert, wie die aus der Na^+ -Exsorption und Netto- Na^+ -Resorption errechnete Insorption und die durch direkte Messung erhaltene

Na^+ -Insorption zeigen. Ebenso konnte für das Oxyphenisatin in abgebundenen Darmschlingen eine Verminderung des Na^+ -Stroms vom Lumen ins Blut festgestellt werden (Nell 1971).

Zusätzlich kommt es jedoch im Darm unter Bisacodyleinwirkung zu einem Flüssigkeitseinstrom in das Darmlumen. Bei der isotonen Mannitperfusion verliert das Colon unter Bisacodyl seine höhere "Dichte". Es stellen sich neue Gleichgewichtskonzentrationen von Natrium und Kalium ein, die um das Dreifache höher sind. Es kommt zu einem Flüssigkeitseinstrom in das Darmlumen von etwa 0,007 ml/min, während vorher die Netto-Wasser-Resorption um die Nulllinie schwankte.

Eine Steigerung des Flusses vom Blut ins Darmlumen zeigen auch die Exsorptionsversuche, bei denen durch die in dieser Arbeit benutzte Bisacodylkonzentration von 3,6 mg/100 ml die Na^+ -Exsorption auf den 2,3fachen Wert angestiegen ist. Während bei der Standardperfusion das Verhältnis Exsorption : Insorption 1 : 5 war, beträgt das Verhältnis bei der Bisacodylperfusion 1,0 : 1,0. Damit ist der Netto-Natrium-Transport gleich Null, wie es auch durch die Versuche bestätigt wird.

Sobald wieder Standardlösung durch den Dickdarm perfundiert, wird die Hemmung der Na^+ -Insorption aufgehoben und auch die Na^+ -Exsorption kehrt wieder auf ihren Ausgangswert zurück. Der Effekt des Bisacodyls auf den Dickdarm ist also voll reversibel. Während nach Nell (1973) bei Oxyphenisatin im Jejunum das Epithel angegriffen wird, und es im Colon zu keiner Alternation der Mucosazellen kommt, unterscheiden sich histologisch in der vorliegenden Arbeit die Präparate von Dick- und Dünndarm nach Bisacodyl-Perfusion nicht von den Standardpräparaten, die nur mit Krebs-Ringer-Bicarbonat perfundiert waren. Lediglich bei der Kombination isotoner Mannitlösung mit Bisacodyl konnte eine Mucineinspeicherung der Becherzellen nachgewiesen werden.

Im allgemeinen kann der Transfer von Na^+ vom Blut zum Lumen entweder durch Diffusion, Konvektion oder Sekretion erfolgen. Was Nell für Oxyphenisatin gesagt hat, gilt auch für das Bisacodyl: Wenn das Bisacodyl ein allgemeiner Sekretionsanreiz wäre, müßte auch im Dünndarm der Flux vom Blut ins Lumen zunehmen. Ob man aber die Krypten im Colon mit den Lieberkühnschen Krypten im Dünndarm in ihrer Funktion vergleichen kann, ist bis heute unbekannt. Die Becherzellen, die in den Colonskrypten so häufig vorkommen, werden nach Untersuchungen an Ratten (Forth) und Hunden (Mekjian) durch Laxantien wie Bisacodyl oder Gallensäuren entleert, was aber in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden kann. Allerdings strömte hierbei nach der Bisacodylperfusion erneut über 5 Per-

sionsperioden Standardlösung durch den Darm.

Aus den vorliegenden Befunden ergibt sich nun die Frage: Kommt die Zunahme der Exsorption am Dickdarm lediglich durch Änderung der Permeabilität zustande oder findet eine zelluläre Sekretion statt und reicht die Entleerung der Becherzellen aus, um eine Zunahme der Exsorption zu erklären?

III. ANDERE SUBSTANZEN, DIE DIE WASSER- UND ELEKTROLYTFLUXE IN DER DARMMUCOSA BEEINFLUSSEN

Die Wasser- und ElektrolytabSORPTION im Intestinaltrakt wird außer durch Bisacodyl und Oxyphenisatin auch durch andere Substanzen gehemmt: Cascara sagrada, Podophyllin, Rizinolsäure, Gallensäuren, Choleraexotoxin, Prostaglandine und Theophyllin.

Cascara sagrada, Podophyllin, Phenolphthalein und Rizinolsäure hemmen den unidirectionalen Flux vom Darmlumen ins Blut, wie 1965 Phillips an Ileumschlingen von Kaninchen nachwies.

Forth konnte 1966 zeigen, daß unconjugierte Gallensäuren, die Netto-Absorption im Colon und Jejunum hemmen. Höhere Konzentrationen von Desoxycholsäure führten am Colon auch zu einem Nettotransfer von Wasser und Natrium vom Blut ins Darmlumen (Forth).

1970 fand Mekjian, daß die Insorption im Colon von Hunden durch Desoxy- und Chen-desoxycholsäure reduziert wird, während die Exsorption nicht verändert wird.

Cholera-Exotoxin steigert den unidirectionalen Flux von Natrium vom Blut zum Lumen (Iber, Love).

Prostaglandine und Theophyllin produzieren einen Nettoflux von Chlorid vom Blut zum Lumen im Ileum von Kaninchen und Menschen in vitro (Al-Awqati) und im Kaninchen-Jejunum in vivo verursachen die gleichen Substanzen einen Nettoflux von Natrium ins Lumen. Da diese Effekte von allen 3 letztgenannten Substanzen hervorgerufen werden, vermutet man, daß diese Veränderungen durch einen gemeinsamen Mechanismus hervorgerufen werden, nämlich durch eine vermehrte Bildung oder einen verminderten Abbau des cyclischen 3', 5' -AMP, die evtl. ein Ansteigen der Chlorid-Sekretion durch Drüsen der Lieberkühnschen Krypten bewirkt.

ZUSAMMENFASSUNG

Forth zeigte 1966 an abgebundenen Darmschlingen von Ratten, daß Bisacodyl die Netto-Absorption von Wasser und Elektrolyten am Dünndarm der Ratte hemmt und am Dickdarm einen Netto-Einstrom von Wasser und Elektrolyten verursacht.

In der vorliegenden Arbeit wurde an perfundierten Dünndarm- und Dickdarmschlingen wacher Ratten untersucht, ob dieser Effekt durch eine Hemmung der Insorption oder durch eine Steigerung der Exsorption bewirkt wird, und ob die Wirkung des Bisacodyls reversibel ist.

Dabei wurden in 20 cm lange Dünndarmschlingen - beim Dickdarm distal des Coecumsackes bis zum Rectum - zu- und abführende Polyäthylenschläuche eingebunden, durch die mit einer Perfusionspumpe die Därme perfundiert werden konnten. Die abfließende Flüssigkeit wurde über den abführenden Schlauch in Sammelgefäßen in jeweils 20-Min. Portionen gesammelt. In den Kontrollgruppen wurden die Darmschlingen über 260 Min., d.h. in 13 20-Min. Perioden mit isotoner Krebs-Ringer-Bicarbonat-Lösung, die mit ^{14}C -PEG als nicht resorbierbaren Indikator für die Netto-Wasserverschiebung markiert war, perfundiert. Die Testgruppen wurden zunächst für 4 Perioden mit isotoner Krebs-Ringer-Bicarbonat-Lösung perfundiert, dann für 4 Perioden mit Krebs-Ringer-Bicarbonat + 3,614 mg Bisacodyl/100 ml gelöst in 2 ml Äthylalkohol, danach wieder für 5 Perioden nur mit Krebs-Ringer-Bicarbonat-Lösung.

Die Netto-Wasser- und Elektrolytfluxe wurden nach Standardformeln über die Änderung der Konzentrationen an ^{14}C -PEG und der Elektrolyte errechnet. Da Mannit im Darm praktisch nicht resorbiert werden kann und bei isotoner Mannitperfusion keine Insorption erfolgt, wurde an Hand einer Dünn- und einer Dickdarmtestgruppe untersucht, ob Bisacodyl ein Ansteigen der Gleichgewichtskonzentration von Na im Lumen und somit eine H_2O -Verschiebung ins Darmlumen bewirkt. Um den unidirectionalen Flux von Na vom Blut ins Lumen zu bestimmen, wurde das Blut mit ^{22}Na markiert und im Perfusat die ^{22}Na -Aktivität bestimmt. Über eine Bilanzformel wurde dann die Exsorption errechnet. Die Insorption ließ sich dann aus der Summe von Exsorption und Netto-Absorption errechnen. Um die aus Netto-Na-Absorption und Na-Exsorption errechnete Insorption zu kontrollieren, wurde bei einigen Ratten der unidirectionale Flux von Natrium vom Darmlumen an Hand von ^{22}Na markierter Perfusionslösung gemessen.

Während der Dünndarmperfusion der Kontrollgruppe mit isotoner Krebs-Ringer-Bicarbonat-

Lösung halten sich die Netto-Fluxe für Wasser, Natrium und Kalium während der ganzen Perfusionsdauer über 260 Min. auf etwa dem gleichen Niveau. Der Mittelwert der Netto-Absorption liegt für Wasser bei etwa 0,035 ml/min, für Natrium bei 5,0 μ val/min und für Kalium bei 0,17 μ val/min. Bei der Testgruppe liegt während der ersten 4 Perioden die Netto-Absorption von Wasser oberhalb von 0,035 ml/min für Natrium um 5,0 μ val/min und für Kalium bei 0,18 μ val/min. Sobald nun Bisacodyl den Dünndarm mit durchströmt, sinkt bei sämtlichen Testratten die Netto-Resorption ab, so daß nach 4 Bisacodyl-perfusionsabschnitten die Netto-Wasser-Resorption bei 0,014 ml/min, für Natrium bei 1,7 μ val/min und bei Kalium bei etwa 0,08 μ val/min liegt.

Nach Wiedereinsetzen der Perfusion mit Krebs-Ringer-Bicarbonat-Lösung ohne Bisacodyl bleibt die Netto-Absorption bis etwa zur 11. Perfusionsperiode auf gleich niedrigem Niveau und steigt dann langsam wieder an, erreicht aber bei Versuchsende für Wasser mit 0,02 ml/min nicht mehr den Ausgangswert von etwa 0,04 ml/min. Auch bei der Netto-Natrium-Absorption wird mit dem Mittelwert von 3,0 μ val/min der Ausgangswert von 5,0 μ val/min nicht mehr erreicht. Ebenso bleibt die Netto-Kalium-Absorption mit 0,11 μ val/min unter dem Ausgangswert von 0,18 μ val/min.

Insgesamt zeigt die Testgruppe eine deutliche Hemmung der Netto-Absorption für Wasser, Natrium und Kalium im Dünndarm durch Bisacodylperfusion. Nach Absetzen von Bisacodyl zeigen zwar die Resorptionskurven einen leichten Anstieg, eine volle Reversibilität kann jedoch in der vorliegenden Versuchsreihe nicht nachgewiesen werden.

Auch bei der Kontrollgruppe der Dickdarmperfusion liegen die Netto-Wasser-, Natrium- und Kalium-Fluxe auf etwa gleichem Niveau und zeigen lediglich einen leichten Anstieg. Auch die Natrium-Resorption zeigt während des Versuchs einen Anstieg von 4,4 μ val/min auf 5,8 μ val/min. Das Resorptionsverhalten während des ganzen Versuchs entspricht einer hypertonen Resorption. Pro ml Resorbat werden etwa 400 μ val/Natrium resorbiert. Kalium wird bei Krebs-Ringer-Bicarbonat-Perfusion im Gegensatz zum Dünndarm nicht resorbiert, sondern sezerniert.

Die Kaliumsekretion steigt während des Versuchsverlaufs von 0,194 μ val/min $\pm$ 0,066 SEM auf 0,33 μ val/min $\pm$ 0,052 SEM. Bei der Testgruppe zeigt sich nach Einsetzen der Bisacodyl-Perfusion eine Umkehr des Netto-Wasser-Fluxes. Während die Netto-Resorption in der 4. Periode bei 0,013 ml/min $\pm$ 0,0027 SEM liegt, strömen nach 80-minütiger Bisacodylperfusion 0,011 ml/min $\pm$ 0,0027 SEM in den Dickdarm ein. Nach Beendigung der Bisacodylperfusion kommt es wieder zum prompten Anstieg der Netto-Wasser-Resorption

Bei Versuchsende beträgt sie wieder $0,0081 \text{ ml/min} \pm 0,0028 \text{ SEM}$.

Die Netto-Natrium-Resorption liegt während der 4. Periode bei $5,08 \mu\text{val/min} \pm 0,98 \text{ SEM}$ und sinkt während der Bisacodylperfusion auf $-0,074 \mu\text{val/min} \pm 0,304 \text{ SEM}$ ab.

Im Gegensatz zu dem Netto-Wasser-Flux wird der Netto-Natrium-Flux nur geringgradig negativ, was wiederum dem hypertonen Resorptionsverhalten des Dickdarms entspricht. Nach Beendigung der Bisacodylwirkung steigt auch die Netto-Natrium-Resorption prompt an und beträgt bei Versuchsende wieder $4,52 \mu\text{val/min} \pm 0,784 \text{ SEM}$.

Die Kaliumsekretion, die während der 4. Periode bei $0,356 \mu\text{val/min} \pm 0,038 \text{ SEM}$ liegt, steigt unter Bisacodyleinwirkung auf $0,672 \mu\text{val/min} \pm 0,166 \text{ SEM}$. Es kommt also während der Bisacodylwirkung zu einem starken Kaliumverlust in den Darm. Nach Beendigung der Bisacodyleinwirkung sinkt die Kaliumsekretion wieder ab, liegt bei Versuchsende jedoch mit $0,296 \mu\text{val/min} \pm 0,045 \text{ SEM}$ noch höher als der Ausgangswert.

Unter Bisacodyl kommt es also im Dickdarm zu einem starken Flüssigkeitseinstrom, zu einem geringen Na-Einstrom in das Darmlumen und zu einer Steigerung der Kaliumsekretion in den Dickdarm. Bei den Mannitolversuchen ist eine Insorption ausgeschlossen. Hierbei zeigt Bisacodyl keinen Einfluß auf die Gleichgewichtskonzentrationen von Natrium und Kalium und keinen Einfluß auf die H_2O -Verschiebung ins Darmlumen. Jedoch im Dickdarm wird der Einstrom von Wasser um das 10fache von $0,0007 \text{ ml/min} \pm 0,001 \text{ SEM}$ auf $0,075 \text{ ml/min} \pm 0,002 \text{ SEM}$ gesteigert. Der Einstrom von Natrium und Kalium steigt um das 3fache, bei Natrium von $0,57 \mu\text{val/min} \pm 0,0087 \text{ SEM}$ auf $1,84 \mu\text{val/min} \pm 0,18 \text{ SEM}$ und bei Kalium von $0,16 \mu\text{val/min} \pm 0,026 \text{ SEM}$ auf $0,483 \mu\text{val/min}$. Nach Absetzen des Bisacodyls ist dieser Effekt wieder voll reversibel für Wasser und Natrium. Die Kaliumsekretion ist bei Versuchsende jedoch noch leicht erhöht.

Bei dem unidirectionalen Flux vom Blut ins Darmlumen zeigt sich, daß Bisacodyl auf die Exsorption im Dünndarm keinen Einfluß hat. In der Kontrollgruppe und in der Testgruppe sinkt die Exsorption während des Versuchs kontinuierlich ab, in der Kontrollgruppe von $23,94 \mu\text{val/min} \pm 3,9 \text{ SEM}$ bei Versuchsbeginn auf $14,15 \mu\text{val/min} \pm 1,29 \text{ SEM}$ bei Versuchsende und in der Testgruppe von $38,6 \mu\text{val/min} \pm 11,06 \text{ SEM}$ bei Versuchsbeginn auf $16,87 \mu\text{val/min} \pm 2,04 \text{ SEM}$ bei Versuchsende.

Die Natrium-Exsorption des Dickdarms ist wegen der größeren Undurchlässigkeit der Dickdarmmucosa für den unidirectionalen Flux vom Blut ins Darmlumen wesentlich geringer als im Dünndarm. Sie bleibt in der Kontrollgruppe während des ganzen Versuchs auf gleichem Niveau von etwa $1,5 \mu\text{val/min}$. Auch die errechnete Insorption bleibt auf gleichem Niveau von etwa $6 \mu\text{val/min}$.

Strömt nun Bisacodyl durch den Dickdarm, steigt die Na-Exsorption in der Testgruppe von $1,8 \mu\text{val}/\text{min} \pm 0,307 \text{ SEM}$ auf das 2,3fache auf $4,16 \mu\text{val}/\text{min} \pm 0,843 \text{ SEM}$ an. Nach Absetzen des Bisacodyl vermindert sich wieder die Exsorption und hat bereits nach 20 Min. mit $1,9 \mu\text{val}/\text{min} \pm 0,391 \text{ SEM}$ das Ausgangsniveau erreicht.

Da die Netto-Natrium-Resorption stärker abgesunken ist als die Natrium-Exsorption angestiegen ist, zeigt auch die errechnete Natrium-Insorption ein Absinken von $6,85 \mu\text{val}/\text{min}$ in der 4. Periode auf $3,76 \mu\text{val}/\text{min}$ in der 7. Periode. Am Ende des Versuchs beträgt die errechnete Insorption wieder $5,91 \mu\text{val}/\text{min}$.

Bei den Insorptionsversuchen sinkt die Na-Insorption in der Dünndarmkontrollgruppe von Versuchsanfang bis Versuchsende kontinuierlich ab. In der Testgruppe kommt es während der ersten 4 Perioden auch zu einem sanften Abfall der Insorption. Sobald aber Bisacodyl durch den Dünndarm strömt, kommt es zu einem steileren Abfall des unidirectional Na-Fluxes vom Lumen zum Blut, wobei die Na-Insorption bei der Bisacodylperfusion auf einem um $5 \mu\text{val}$ niedrigerem Niveau als die Kontrollgruppe liegt. Eine Reversibilität kann durch die Insorptionskurvenverläufe nicht dargestellt werden. Die Kurven zeigen jedoch ein Sistieren des Insorptionsabfalls nach Beendigung der Bisacodylperfusion. Bei der Dickdarmperfusion zeigten 3 Kontrollratten während der ganzen Perfusionsdauer eine gleichbleibende Na-Insorption, wobei die Werte genau den Mittelwerten der aus den Netto-Natrium-Flux und der Exsorption errechneten Na-Insorption der Dickdarm-Kontrollgruppe für die Na-Exsorptionsmessung entsprechen, was die Genauigkeit der Versuchsmethode bestätigt.

Bisacodyl bewirkt bei den Testratten ein Absinken der Na-Insorption. Allerdings treten hier stärkere Schwankungen auf. Nach Absetzen des Bisacodyls scheint die Insorption wieder anzusteigen, was auch der errechneten Na-Insorptionskurve entspricht.

In der Diskussion werden die Unterschiede im Resorptionsverhalten von Dünn- und Dickdarm diskutiert, das unterschiedliche Ansprechen auf Bisacodyl und vorliegende Befunde. Es stellt sich die Frage, ob die Zunahme der Exsorption am Dickdarm lediglich durch eine Änderung der Permeabilität zustande kommt oder eine zelluläre Sekretion stattfindet, und ob die Entleerung der Becherzellen ausreicht, die Zunahme der Exsorption zu erklären.

Weiterhin werden andere Substanzen angeführt, die die Wasser- und Elektrolyt-Fluxe in der Darmmucosa beeinflussen.

ANHANG

I. ABLEITUNG DER FORMEL ZUR BERECHNUNG DER EXSORPTION

Die Bilanz für die Masse an radioaktivem Na im Darm für eine Flüssigkeitsmenge, die den Darm durchwandert, führt zu folgender Differentialgleichung:

$$\frac{dm^*}{dt} = E \cdot a_p - I \cdot a(t) \quad (3.1)$$

$$a(t) = \frac{m^*(t)}{m(t)} = \text{spez. Aktivität im Darm}$$

$a(p) = \text{spez. Aktivität des Plasmas als konstant angenommen.}$

Vorausgesetzt ist dabei, daß an den Flüssen das radioaktive Na entsprechend des Anteils an der Gesamt Na-Menge in der Flüssigkeit teilnimmt. Die Insorption wird aus der Resorption und der Exsorption erschlossen: $I = R + E$.

Werden bei der Differentialgleichung (1) die Größen $X = \frac{R}{m_o} \cdot t$

und $\xi = \frac{E}{R}$ eingeführt, so entsteht:

$$\frac{dm^*}{dx} = \xi \cdot a_p \cdot m_o - (1 + \xi) (1-x)^{-1} \cdot m \quad (3.2)$$

Für die Anfangsbedingung $m(o) = 0$ wir die Differentialgleichung durch (3.2)

$$m^*(x) = \xi \cdot a_p \cdot m_o \cdot e^{-H(x)} \int_0^x e^{H(x')} dx' \quad (3.3)$$

gelöst, wobei

$$H = (1 + \xi) \int_0^x \frac{dx}{1-x} = - (1 + \xi) \log (1-x)$$

Man erhält also

$$m^*(x) = a_p \cdot m_o \cdot (1-x) \left[1 - (1-x)^\xi \right] \quad (3.4)$$

Hieraus folgt für die Aktivität nach Durchlaufen des Darmes ($t=T$)

$$a_1 = a \left(x = \frac{R \cdot T}{m_o} = \Delta \right) \quad \text{die Beziehung}$$

$$1 - \frac{a_1}{a_p} = (1 - \Delta) \varepsilon$$

d.h.

$$E = \frac{\log \left(1 - \frac{a_1}{a_p} \right)}{\log \frac{r}{r_{PEG}}} \cdot R \quad \begin{matrix} r = Q_{Na} \\ r_{PEG} = Q_{PEG} \end{matrix} \quad (3.5)$$

(s. Abkürzungen)

Hier wurde berücksichtigt, daß

$$\Delta = \frac{R \cdot T}{m_o} = \frac{R}{F \cdot C_o} = 1 - \frac{r}{r_{PEG}}$$

II. ABLEITUNG DER FORMEL ZUR BERECHNUNG DER INSORPTION

Die Bilanz für die Masse an radioaktiven Na im Darm für eine Flüssigkeitsmenge, die den Darm durchwandert, führt zu folgender Differentialgleichung:

$$\frac{dm^*(t)}{dt} = -I \cdot a(t) \quad (4.1)$$

a bezeichnet die spez. Aktivität

$$a(t) = \frac{m^*(t)}{m(t)}$$

Man erhält für m^* den Differentialquotienten von $\ln m^*$:

$$\frac{d \ln m^*}{dt} = - \frac{I}{m(t)} \quad (4.2)$$

$m(t)$ ist durch die Resorption R bestimmt

$$m(t) = m_o - R \cdot T$$

Also:

$$\ln m^* = \frac{1}{R} \ln (m_o - R \cdot T) + K \quad (4.3)$$

(wobei K durch die Anfangsbedingung $m^*(o) = m_o^*$ bestimmt ist).

Damit erhält man für den Aktivitätsverlauf:

$$\ln a(t) = \left(\frac{1}{R} - 1\right) \ln m(t) + K \quad (4.4)$$

Dies bedeutet für das Verhältnis

$$\frac{a_1}{a_o} = \frac{a(t)}{a(o)}$$

$$\ln \frac{a_1}{a_o} = \left(\frac{1}{R} - 1\right) \ln \left(1 - \frac{R \cdot T}{m_o}\right) \quad (4.5)$$

Aufgelöst nach $\frac{1}{R}$ erhält man

$$1 = R \frac{\ln \frac{a_1}{a_o} (1 - \Delta)}{\ln (1 - \Delta)} \quad (4.6)$$

$$\text{mit } \Delta = \frac{R \cdot T}{m_o} = \frac{R}{F \cdot C_o} = 1 - \frac{r}{r_{\text{PEG}}}$$

Durch Meßgrößen ausgedrückt:

$$1 = R \frac{\ln \frac{a_1}{a_o} \frac{r}{r_{\text{PEG}}}}{\ln \frac{r}{r_{\text{PEG}}}} \quad (4.7)$$

wobei R schon nach Gleichung (2.2) gegeben.

Die Ausarbeitung der Gleichung erfolgte unter Mithilfe von

Dr. rer. nat. Elmar Blum, Institut für Lebensmittelphysik, Universität Bonn

LITERATURVERZEICHNIS

- AL-AWQATI, Q. et al. Response of Human Ileal Mucosa to Choleragen and Theophylline.
J. clin. Invest. 49, 2a (1970 a)
- AL-AWQATI, Q. et al. Effect of Prostaglandin E₁ on Electrolyte Transport in Rabbit Ileal Mucosa.
J. clin. Invest. 49, 2a (1970 b)
- BERK, M.S. Comparative study of bowel control in nursing home patients.
Med. Tms. 97, 106-112 (1969)
- BROCKLEHURST, J.C. Treatment of constipation and faecal incontinence in old people.
Practitioner 193, 779 (1964)
- BRÜCKE, H. Galle und Gallensäuren, ihre therapeutische Anwendung.
Wien. med. Wschr. 100, 581 (1950)
- BUDOLFSON, Sv.E. The Absorption of Sodium Chloride in the Colon and the Distal Part of the Small Intestine.
Acta physiol. Scand. 32, 148 (1954)
- CLARK, A.N.G. A New Evacuent Suppository: Results in the treatment of rectal dyschezia of chronic sick and geriatric patients.
Brit. med. J. 2, 866-868 (1957)
- CLARKSON, T.W. and A. ROTHSTEIN Transport of monovalent cations by the isolated small intestine of the rat.
Amer. J. Physiol. 199, 898 (1960)
- CODE, Ch.F. Normal rates of absorption of water, sodium and potassium in man and animal.
Amer. J. dig. Dis. 7, 50 (1962)
- CURRAN, P.F. and G.F. SCHWARTZ Na, Cl and water transport by rat colon.
J. gen. Physiol. 43, 555-571 (1960)
- DEVROEDE, G.J. and S.F. PHILLIPS Conservation of sodium, chloride and water by the human colon.
Gastroenterology 56, 101-109 (1969)
- DICKIE, J. et al. A comparison of three substances used for bowel preparation prior to radiological examination.
Clin. Radiol. 21, 201-202 (1970)
- DREILING, D.A., R.A. FISCHL and O. FERNANDEZ The therapeutic usefulness of Dulcolax (Bisacodyl), a new nonpurgative laxative.
Amer. J. dig. Dis. 4, 311 (1959)

- EVANS, I.L.
The use of Bisacodyl suppositories in preparation for sigmoidoscopy.
Gut 5, 271 (1964)
- FERLEMANN, G. und
W. VOGT
Resorption und Elimination der Laxantien Diacetyl-diphenolisatin und Diacetyldiphenolpyridylmethan. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 243, 308 (1962)
- FERLEMANN, G. und
W. VOGT
Entacetylierung und Resorption von phenolischen Laxantien.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 250, 479 (1965)
- FINKELSTEIN, R.A. et al.
Pathogenesis of experimental cholera biologic activities of purified procholera A.
J. immunol. (Baltimore) 96, 440 (1966)
- FORTH, W.,
W. RUMMEL,
H. GLASNER et al.
Zur resorptionshemmenden Wirkung von Gallensäuren.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 254, 364-383 (1966)
- FORTH, W.,
J. BALDAUF und
W. RUMMEL
Ein Beitrag zur Klärung des Wirkungsmechanismus einiger Laxantien.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 91, 246 (1963)
- FÖRTSCH, A.
Klinische Beobachtungen bei der Anwendung eines neuen Kontaktlaxantivums in der Frauenheilkunde.
Dtsch. med. Wschr. 78, 916-917 (1953)
- FRANKL, R.
Die Behandlung der Obstipation bei Erkrankung mit langer Liegedauer.
Medizinische Z. 1587-1588 (1953)
- FUHRMANN, G.J. and
F.A. FUHRMANN
Inhibition of active sodium transport by cholera toxin.
Nature (Lond.) 188, 71 (1960)
- GÖING, H. und
W. SCHAUMANN
Zum Nachweis reflektorisch von der Darmschleimhaut aus wirksamer Abführmittel.
Arzneimittel-Forsch. 5, 282 (1955)
- GRIM, E.
Water and electrolyte flux rates in the duodenum, jejunum, ileum and colon and effects of osmolarity.
Amer. J. dig. Dis. 7, 17 (1962)
- HALSTED, Ch.H. et al.
A comparison of jejunal response to cholera exotoxin and to hypertonic Mannitol.
Johns Hopk. med. J. 129, 4; 179-189 (1971)
- HERZER, R.,
O. AZIZ und
F.J. HABERICH
Untersuchungen über Elektrolyt- und Wasserbewegungen am Darm wacher Ratten.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 294, R. 35 (1967)

- HUMPHREYS, M.H. and
L.E. EARLEY
The mechanism of decreased intestinal sodium
and water absorption after acute volume expan-
sion in the rat.
J. clin. Invest. 50, 2355-2361 (1971)
- KAYE, J.,
A. SOLOMON
The use of Dulcolax in propylene glycol in the
radiological investigation of the colon.
Brit. J. Radiol. 37, 913-919 (1954)
- KOLSHORN, R.
Obstipationsbehandlung und Röntgenvorbereitung
mit Laxans-Suppositorien.
Münch. med. Wschr. 96, 949-950 (1954)
- LEITCH, G.J.
Experimental cholera in the rabbit legated ileal
loop: Toxin-inducend water and ion movement.
J. infect. Dis. 116, 303 (1966)
- LOVE, A.H.G.
Permeability characteristics of the cholera
infected small intestine.
Gut. 10, 105 (1965)
- LOVE, A.H.G.
Water and sodium absorption by the intestine
in cholera.
Gut. 10, 63 (1969)
- MANDEL, L. and
J. SILINSKY
Bisacodyl (Dulcolax): An evacunt suppository,
a controlled therapeutic trial in chronically ill
and geriatric patients.
Canad. med. Ass. J. 83, 384-387 (1960)
- MEKHJIAN, H.S. and
S.F. PHILLIPS
Perfusion of the canine colon with unconjugated
bile acids. Effect on water and elektrolyte trans-
port, morphology and bile acid absorption.
Gastroenterology 59, 120-129 (1970)
- NELL, G.,
H. OVERHOFF,
W. FORTH and
W. RUMMEL
The influence of water gradients and oxypheni-
sation on the net transfer of sodium and water in
the rat colon.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u.
Pharmak. 277, 363-372 (1973)
- NELL, G.,
H. OVERHOFF,
K. PFLEGER und
W. RUMMEL
Ein- und Ausstrom von Natrium an Dünn- und
Dickdarm.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u.
Pharmak. 269, 434 (1971)
- NELL, G. et al.
Influx and efflux of sodium in jejunal and colonic
segment of rats under the influence of oxypheni-
sation.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u.
Pharmak. 277, 53-60 (1973)
- PALA, G.,
G. COPPI and
E. CRESCENZI
On the laxative properties of sulfuric esters of
phenols, with particular reference to 4,4'-(2-
Picolylidene)-bis-penylsulfuric acid disodium
salt. (Picosulfol)
Arch. int. Pharmacodyn. 164, 356 (1966)

- PARKINSON, Th.D. and J.A. OLSON
Inhibitory effects of bile acids on adenosine triphosphatase, oxygen consumption, and the transport and diffusion of watersoluble substances in the small intestine of the rat. *Life Sci.* 3, 107 (1964)
- PHILLIPS, R.A. et al.
Cathartics and the sodium pump. *Nature* 206, 1367 (1965)
- PINCOCK, J.G.
The use of a rectal suppository of Bisacodyl (Dulcolax) in geriatric patients. *Cand. med. Ass. J.* 82, 268 (1960)
- ROSENBERG, Th.
On accumulation and active transport in biological systems. *Acta chem. scand.* 2, 14 (1948)
- RUMMEL, W.
Enterale Resorptionsvorgänge und ihre Beeinflussung. (Symposium über enterale Resorption) *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmac.* 250, 189 (1965)
- RUSKA, C.
Die Zellstrukturen des Dünndarmepithels in ihrer Abhängigkeit von der physikalisch-chemischen Beschaffenheit des Darminhaltes.
1. Wasser und Natriumchlorid. *Z. Zellforsch.* 52, 748 (1960)
- SITTE, H.
Beziehungen zwischen Zellstruktur und Stofftransport in der Niere.
2. Internationales Symposium der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Ärzte; Funktionelle und morphologische Organisation der Zelle. Weimar 1964
- VISSCHER, M.B. et al.
Sodium ion movement between the intestinal lumen and the blood. *Amer. J. Physiol.* 141, 488-505 (1944)
- VOGEL, G.,
E. MEYERING und
J. STOECKERT
Gleichgewichtskonzentrationen einiger Plasma-Solute und Na-Absorption bei Erhöhung des Na-Angebotes durch Steigerung der Na-Angebotskonzentration oder des Perfusionsvolumens/Zeit in Jejunum und Colon von Ratten. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 310, 150-166 (1969)
- VOGEL, G. und
J. STOECKERT
Flüssigkeits- und Substanzbewegungen durch die Mucosa verschiedener Abschnitte des Darmes von Ratten bei Angebot isotoner und hypertoner Lösungen von Natriumcyclohexan-sulfamat - einem Na-Salz geringer Penetrabilität. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 301, 76-90 (1968)

- VOGEL, G. und
J. STOECKERT
- VOGT, W.,
G. SCHMIDT und
T. DAKHILL
- RUMMEL, W. und
H.F. STUPP
- SCHLEGEL, B.
- SCHMIDT, L.
- SCHMIDT, L.
- SCHMIDT, L.
- WENZEL, R.H. et al.
- WINGATE, D.L.,
R.J. SANDBERG and
S.F. PHILLIPS
- Über funktionelle Unterschiede zwischen Dünn- und Dickdarm - dargestellt an den verschiedenen Reaktionen der Darmschleimhaut bei Angebot von Lösungen nicht penetrabler Solute und steigender Osmolarität.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 303, 262 (1968)
- Die Bedeutung der Glucuronidbildung und Spaltung für das Schicksal von Dihydroxy-diphenylpyridylmethan.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak. 250, 479 (1965)
- Die resorptive Aktivität verschiedener Dünndarmabschnitte der Ratte und ihre Beeinflussung durch Mersalyl.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak. 248, 552 (1964)
- Darstellung der Colonschleimhaut und Motilitätsprüfung des Dickdarms mit Hilfe verschiedener Kontaktlaxantien.
Klin. Wschr. 32, 557-560 (1954)
- Pharmakologie und Toxikologie einer neuen Klasse von Verbindungen mit laxierender Wirkung.
Arzneimittel-Forsch. 3, 6 (1952)
- Pharmakologie und Toxikologie einer neuen Klasse von Verbindungen mit laxierender Wirkung.
Arzneimittel-Forsch. 3, 19-23 (1953)
- Vergleichende Pharmakologie und Toxikologie der Laxantien.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak. 226, 207 (1965)
- Absorption of calcium measured by intubation and perfusion of the intact human small intestine.
J. clin. Invest. 48, 1768-1775 (1969)
- A comparison of stable and ^{14}C -labelled polyethylene glycol as volume indicators in the human jejunum.
Gut. 13, 812-815 (1972)

Danken möchte ich allen, die mir bei dem Zustandekommen dieser Arbeit behilflich waren.

Ganz besonders danke ich Herrn Prof. Ewe, Dr. E. Nunnemann, Dr. G. Nell, Prof. Schäfer, Fr. A. Goerg und Fr. U. Meyer.

LEBENS LAUF

Am 3. April 1946 wurde ich als letztes von sieben Kindern der Eheleute August und Margarete Goerg, geb. Theisen in Neumagen an der Mosel geboren. Mein Vater, von Beruf Winzer, starb 1971. Meine Mutter lebt in Neumagen.

Nach Besuch der Volksschule in den Jahren 1953 bis 1957 in Neumagen und des humanistischen Friedrich-Wilhelm Gymnasiums in Trier von 1957 bis 1966 bestand ich am 4. März 1966 das Abitur.

Im Sommersemester 1966 begann ich das Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Dort bestand ich am 18.4.1967 das Vorphysikum, am 9.10.1968 das Physikum und legte nach dem elften Fachsemester am 17.12.1971 das Staatsexamen ab.

Vom 1.7.1972 bis 31.12.1972 arbeitete ich als Medizinalassistent in der 1. Medizinischen Klinik der Universität Mainz und vom 1.1.1973 bis 30.6.1973 in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Bernkastel.

Von Oktober 1973 bis 30.9.1975 war ich auf der Inneren Abteilung des Bundeswehr-Zentralkrankenhauses in Koblenz und leistete dort als Stabsarzt meinen Wehrdienst ab. Seit dem 1.11.1975 arbeite ich im Pharmakologischen Institut der Universitätskliniken Homburg/Saar.

